

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039707**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.02

(21) Номер заявки
201991016

(22) Дата подачи заявки
2017.10.25

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **2,4,5-ТРЕХЗАМЕЩЕННЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛОНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) PCT/CN2016/103643; 62/569,296

(32) 2016.10.27; 2017.10.06

(33) CN; US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/EP2017/077252

(87) WO 2018/077923 2018.05.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE);
ЗЕ БРОУД ИНСТИТУТ, ИНК.;
ПРЕЗИДЕНТ ЭНД ФЕЛЛОУС
ОФ ХАРВАРД КОЛЛЕДЖ;
ЗЕ ДЖЕНЕРЭЛ ХОСПИТАЛ
КОРПОРЕЙШН (US)**

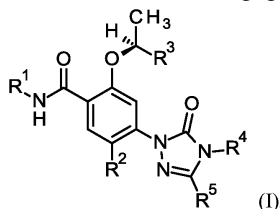
(72) Изобретатель:
**Градль Штефан Николаус, Нгуен
Дуй, Айс Кнут, Гюнтер Юдит,
Штельфельд Тимо, Янцер Андреас,**

**Кристиан Свен, Мюллер Томас, Шэйх
Шериф Эль (DE), Жу Хан Жи (US),
Жао Чангджия (CN), Сайкс Дэвид
Брайен, Феррара Стивен Джеймс
(US), Лиу Кери (CN), Крёбер Михаэль,
Мерц Клаудиа, Нихюс Михаэль,
Шэфер Мартина, Циммерманн Катя,
Низинг Карл Фридрих (DE)**

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) CN-A-103006645
HELENE MUNIER-LEHMANN ET AL.:
"On Dihydroorotate Dehydrogenases and Their
Inhibitors and Uses", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 56, no. 8, 25 April 2013
(2013-04-25), pages 3148-3167, XP055148746,
ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm301848w, the
whole document
WO-A1-2013186692

(57) Изобретение касается триазолоновых соединений общей формулы (I)



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено в документе, способов получения указанных соединений, промежуточных соединений, пригодных для получения указанных соединений, фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, и применения указанных соединений для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний в виде отдельного вещества или в комбинации с другими активными ингредиентами.

B1**039707****039707****B1**

Изобретение предоставляет 2,4,5-трехзамещенные 1,2,4-триазолоновые соединения общей формулы (I) согласно описанию и определению в настоящем документе, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний, в виде отдельного вещества или в комбинации с другими активными ингредиентами.

Уровень техники

Изобретение предоставляет 2,4,5-трехзамещенные 1,2,4-триазолоновые соединения общей формулы (I), которые ингибируют дигидрооротат дегидрогеназу (ДГОДГ).

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее распространенным острым лейкозом у людей с 5-летней выживаемостью всего около 30%. ОМЛ - это злокачественная опухоль миелоидного роста крови. Коэффициент заболеваемости и шансы на излечение сильно зависят от возраста. За последние десятилетия стандарт химиотерапии для лечения ОМЛ существенно не изменился, что подчеркивает необходимость новых методов лечения. Основным признаком ОМЛ является остановка дифференцировки лейкозных клеток на ранних стадиях дифференцировки клеток. Потенциал терапии дифференцировки лейкозных клеток можно увидеть с успехом АТРА или триоксида мышьяка, индуцирующего дифференцировку, при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ). Около 10% ОМЛ принадлежит к подтипу ОПЛ, где лейкозные клетки несут хромосомную транслокацию, приводящую к слияниям онкопротеинов с участием рецептора ретиноевой кислоты. Хотя лечение АТРА или триоксидом мышьяка приводит к значительному увеличению выживаемости пациентов, с общей выживаемостью более 70%, к сожалению, сопоставимая дифференцирующая терапия для форм ОМЛ, не являющихся ОПЛ, отсутствует (Лечение острого промиелоцитарного лейкоза: рекомендации экспертной группы от имени European LeukemiaNet, Sanz M.A. et al., Blood, 2009, 113(9), 1875-1891). Следовательно, новые методы терапии, индуцирующие дифференцировку клеток ОМЛ, представляют большой интерес и медицинскую потребность.

Дигидрооротат дегидрогеназа (ДГОДГ).

ДГОДГ находится в митохондриях и является ферментом, который катализирует 4-ю стадию пути синтеза пиримидинов *de novo*, превращая дигидрооротат в оротат (Дигидрооротат-убихинон оксидоредуктаза соединяет митохондрии в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов, Löffler M. et al., Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129).

Поскольку получение пиримидина является важным для синтеза ДНК и РНК, ДГОДГ очень важен для клеточной пролиферации. Фермент считается перспективным лекарственным средством для лечения рака, иммунологических, паразитарных и вирусных заболеваний, а низкомолекулярные ингибиторы ДГОДГ, такие как лефлуномид/терифлуномид и брекинар, были одобрены для клинического применения при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе. Кроме того, доклинические исследования показывают, что ингибиторы ДГОДГ могут быть полезны для лечения гематологических раковых симптомов, для лечения плотных опухолей (например, нейробластомы, меланомы, опухолей толстой кишки, молочной железы и легких), для лечения паразитарных заболеваний (например, малярии), и для лечения вирусных заболеваний.

US 6444613 B1 относится к области дефолиантов, в частности тидиазурон содержащих смесей, и их применению в посевах хлопка. Такие смеси содержать, помимо прочего, 2,4,5-трехзамещенные 1,2,4-триазолоновые соединения в качестве гербицидов, которые ингибируют фермент протопорфириноген-(IX) оксидаза (ингибиторы PPO).

WO 199802422 описывает замещенные ароматические карбонильные соединения, помимо прочего, 2,4,5-трехзамещенные 1,2,4-триазолоновые соединения в качестве гербицидов.

Из CN 106543139 некоторые триазолоновые соединения известны в качестве агрохимикатов.

US 2016/0251341 A1 описывает триазолоновые соединения в качестве серин-протеазы ингибиторов, полезных для подавления тромбина и/или калликреина.

WO 2010/077686 A1 описывает модулирующие сиртуин соединения, например изоиндолинон и родственные соединения, и способы их применения. Модулирующие сиртуин соединения могут быть использованы для увеличения продолжительности жизни клетки и лечения и/или предотвращения широкого спектра заболеваний и расстройств, включая, например, заболевания или расстройства, связанные со старением или стрессом, диабетом, ожирением, нейродегенеративными заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушения свертываемости крови, воспаление, рак, и/или приливы крови, а также заболевания или расстройства, которые могут способствовать увеличению активности митохондрий.

WO 2013/186692 A1 описывает триазолоновые соединения в качестве ингибиторов mPGES-1, полезны при лечении боли и/или воспаления различных заболеваний или состояний, таких как астма, остеоартрит, ревматоидный артрит, острая или хроническая боль и нейродегенеративные заболевания.

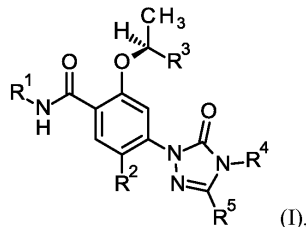
Тем не менее, в вышеуказанном уровне техники не описаны специфические 2,4,5-трехзамещенные 1,2,4-триазолоновые соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению в соответствии с определением и описанием в настоящем документе.

Описание

Было обнаружено (и это частично составляет основу изобретения), что соединения по настоящему изобретению (например, соединения общей формулы (I)) имеют неожиданные полезные свойства.

В частности, соединение по настоящему изобретению удивительно эффективно подавляет ДГОДГ и поэтому могут быть использованы для лечения или профилактики гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний, таких как рак, например.

В соответствии с одним аспектом, изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -алкильной группы, C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, C_1 - C_2 -алкильной группы, которая замещена C_5 - C_6 -циклоалкильной группой, C_3 - C_5 -алкильной группы, которая замещена цианогруппой или фенильной группой, C_3 - C_4 -гидроксиалкильной группы, $-(C_3-C_4\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $-(C_3-C_5\text{-алкил})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофурана, тетрагидропирана и пиперидина, которая связана с остатком молекулы через атом углерода, и которая, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкилом фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, гидрокси, C_1 - C_3 -алкокси, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкил})-$, $-S-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-алкил})$ и $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкил})$, инданильной группы и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена, R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, которая, при необходимости, замещена C_3 -циклоалкильной группой или NR^7R^8 группой, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы, и фенильной группы,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_5 -алкильной группы, которая, при необходимости, замещена группой, выбранной из C_3 -циклоалкила и фенила, C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая не замещена или замещена гидроксильной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-O-(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, и $-N(R^7)(R^8)$ группы, $-C(=O)OR^6$ группы, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу или C_3 -циклоалкильную группу, R^{11} представляет собой атом водорода или их соль.

Подробное описание

Определения.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода, связанных с определенным атомом, заменены набором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена. Комбинации заместителей и/или других групп, которые могут изменяться, допустимы.

Термин "при необходимости замещенный" означает, что количество заместителей может быть равно или нет нулю. Если не указано иное, возможно, что, при необходимости, замещенные группы замещаются таким количеством, при необходимости, присутствующих заместителей, которое возможно при замене атома водорода неводородным заместителем на любом атоме углерода или азота. Обычно количество, при необходимости, присутствующих заместителей, при наличии, может составлять 1, 2, 3, 4 или 5, в частности 1, 2 или 3.

При использовании по тексту настоящего документа, термин "один или более", например в определениях заместителей соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, означает: "1, 2, 3, 4 или 5", более конкретно, "1, 2, 3 или 4", более конкретно, "1, 2 или 3", еще более конкретно, "1 или 2".

При использовании по тексту настоящего документа оксозаместитель представляет собой атом кислорода, который связан с атомом углерода или атомом серы через двойную связь.

Термин "кольцевой заместитель" означает заместитель, прикрепленный к ароматическому или неароматическому кольцу, который замещает доступный атом водорода в кольце.

Если составной заместитель состоит из более чем одной части, например (C₁-C₃-алкокси)-(C₁-C₆-алкил)-, возможно, что положение данной части находится в любом подходящем положении указанного составного заместителя, т.е. часть C₁-C₃-алкокси может быть присоединена к любому атому углерода части C₁-C₆-алкил указанной (C₁-C₃-алкокси)-(C₁-C₆-алкил) группы. Дефис в начале или в конце такого составного заместителя указывает точку присоединения указанного составного заместителя к остальной молекуле. Если кольцо, включающее атомы углерода и, возможно, один или более гетероатомов, таких как атомы азота, кислорода или серы, например, будет замещено заместителем, возможно, что указанный заместитель будет связан в любом подходящем положении указанного кольца, будь он связан с подходящим атомом углерода и/или с подходящим гетероатомом.

При использовании в настоящем описании термин "включающий", "включать" включает значение "состоящий из".

В случае если по тексту настоящего документа встречается выражение "в соответствии с описанием в настоящем документе", это означает, что указанный объект описан по тексту настоящего документа.

Термины, в соответствии с описанием в тексте настоящего документа, имеют следующие значения.

Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлор, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин "C₁-C₈-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например метила, этила, пропила, изо-пропила, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, нео-пентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, гептил или октил группу, или их изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₁-C₆-алкил"), например, метила, этила, пропила, изопропила, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, нео-пентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил или 1,3-диметилбутил группы. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкил"), например метила, этила, пропила, изопропила, бутил, втор-бутил, изобутил, или трет-бутил группа, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например метил, этил, н-пропил или изопропил группу.

Термин "C₁-C₆-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин "C₁-C₆-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода замещены гидроксильной группой, например гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 1-гидрокси-2-метилпропил группу. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-гидроксиалкил"), например гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил или 1,3-дигидроксипропан-2-ил группу.

Термин "C₁-C₆-цианоалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин "C₁-C₆-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода замещены циано группой, например цианометил, 1-цианоэтил, 2-цианоэтил, 1,2-дицианоэтил, 3-цианопропил, 2-цианопропил, 1-цианопропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-цианопропан-2-ил, 2,3-дицианопропил, 1,3-дицианопропан-2-ил, 3-циано-2-метилпропил, 2-циано-2-метилпропил, 1-циано-2-метилпропил группу. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-цианоалкил"), например цианометил, 1-цианоэтил, 2-цианоэтил, 1,2-дицианоэтил, 3-цианопропил, 2-цианопропил, 1-цианопропил, 1-цианопропан-2-ил, 2-цианопропан-2-ил, 2,3-дицианопропил или 1,3-дицианопропан-2-ил групп. Более конкретно, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-цианоалкил"), например цианометил, 1-цианоэтил, 2-цианоэтил, 3-цианопропил, 2-цианопропил, 1-цианопропил, 1-цианопропан-2-ил или 2-цианопропан-2-ил группа.

Термин "C₁-C₆-алкилсульфанил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу формулы (C₁-C₆-алкил)-S-, в которой термин "C₁-C₆-алкил" имеет значение, как определено выше, например, метилсульфанил, этилсульфанил, пропилсульфанил, изопропилсульфанил, бутилсульфанил, втор-бутилсульфанил, изобутилсульфанил, трет-бутилсульфанил, пентилсульфанил, изопентилсульфанил, гексилсульфанильной группы.

Термин "C₂-C₈-галоалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин "C₂-C₈-алкил" имеет значение, как определено выше, и в которой один, два или три атома водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частно-

сти, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C_2 - C_8 -галоалкильная группа представляет собой, например, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил. В частности, указанная группа имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (" C_2 - C_6 -галоалкил").

Термин " C_1 - C_6 -галоалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеводородную группу, в которой термин " C_1 - C_6 -алкил" имеет значение, как определено выше, и в которой один, два или три атома водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C_1 - C_6 -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. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода (" C_1 - C_4 -галоалкил"), более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -галоалкил"), например фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Для любой замещаемой алкильной группы заместитель может использоваться в любой позиции алкильной группы независимо от того, определена ли эта алкильная группа, как "алкильная группа, которая замещается [заместителем X]" или как группа "[заместитель X]- C_1 - C_6 -алкил".

Термин " C_1 - C_6 -алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу формулы (C_1 - C_6 -алкил)-О-, в которой термин " C_1 - C_6 -алкил" имеет значение, как определено выше, например метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси или н-гексилокси группу или их изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -алкокси"), например метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси группа.

Термин " C_1 - C_6 -галоалкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную C_1 - C_6 -алкоксигруппу, как определено выше, в которой один или более атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C_1 - C_6 -галоалкоксигруппа, например фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -галоалкокси"), например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси группа.

Термин " C_2 - C_6 -алкенил" означает линейную или разветвленную, моновалентную углеводородную группу, которая содержит одну двойную связь и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода (" C_2 - C_3 -алкенил"), при этом необходимо также понимать, что в случае, когда указанная алкенильная группа содержит более одной двойной связи, то указанные двойные связи могут быть изолированы от указанного выше промежуточного соединения или сопряжены друг с другом. Указанная алкенильная группа представляет собой, например, этенил (или "винил"), проп-2-ен-1-ил (или "аллил"), проп-1-ен-1-ил, бут-3-енил, бут-2-енил, бут-1-енил, пент-4-енил, пент-3-енил, пент-2-енил, пент-1-енил, гекс-5-енил, гекс-4-енил, гекс-3-енил, гекс-2-енил, гекс-1-енил, проп-1-ен-2-ил (или "изопропенил"), 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, 2-метилбут-2-енил, 1-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, 2-метилбут-1-енил, 1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, 3-метилпент-3-енил, 2-метилпент-3-енил, 1-метилпент-3-енил, 4-метилпент-2-енил, 3-метилпент-2-енил, 2-метилпент-2-енил, 1-метилпент-2-енил, 4-метилпент-1-енил, 3-метилпент-1-енил, 2-метилпент-1-енил, 1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, 3-этилбут-2-енил, 2-этилбут-2-енил, 1-этилбут-2-енил, 3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, 1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, 2-пропилпроп-1-енил, 1-пропилпроп-1-енил, 2-изопропилпроп-1-енил, 1-изопропилпроп-1-енил, 3,3-диметилпроп-1-енил, или 1-(1,1-диметилэтил)этенил группа. В частности, указанная группа представляет собой аллил.

Термин " C_2 - C_6 -алкинил" означает линейную или разветвленную, моновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь, и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности, 2 или 3 атома углерода (" C_2 - C_3 -алкинил"). Указанная C_2 - C_6 -алкинильная группа представляет собой, например, этенил, проп-1-инил, проп-2-инил (или "пропаргил"), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил, 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил группа.

Термин "бициклическая арильная группа" означает систему ароматического кольца, выбранного из нафтила, инденила.

Термин "частично насыщенный моно- или бициклический арил или гетероарил" включает дигидрофенил, тетрагидрофенил, 5-7-членный гетероциклоалкенил (как далее определено ниже), инданил, тетралинил, тетралонил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроциннолинил, тетрагидроциннолинил, дигидрофалазинил, тетрагидрофалазинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, дигидроптеридинил или тетрагидроптеридинил, дигидроиндолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензизоксазолил, дигидробензимидазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензотриазолил, дигидроиндазолил, дигидроизоиндолил, дигидроиндолилинил или дигидропуринил.

Термин "C₃-C₈-циклоалкил" означает насыщенное, моновалентное, моно- или бициклическое кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода ("C₃-C₈-циклоалкил"). Указанная C₃-C₈-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил группу, или бициклическое углеводородное кольцо, например бицикло[4.2.0]октил или октагидропенталенил. В частности, указанная группа содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил"), например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил группа. В частности, указанная группа содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода ("C₄-C₈-циклоалкил"), например циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил группа.

Термин "C₄-C₈-циклоалкенил" означает моновалентное, моно- или бициклическое кольцо, которое содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и одну двойную связь. В частности, указанное кольцо содержит 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₄-C₆-циклоалкенил"). Указанная C₄-C₈-циклоалкенильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил или циклооктенил группу, или бициклическое углеводородное кольцо, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил или бицикло[2.2.2]окт-2-енил.

Термин "C₃-C₈-циклоалкокси" означает насыщенную, моновалентную, моно- или бициклическую группу формулы (C₃-C₈-циклоалкил)-О-, которая содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в которой термин "C₃-C₈-циклоалкил" определен выше, например циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси или циклооктилоксигруппу. В частности, указанная группа имеет 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкокси"), например циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилоксигруппа.

Термины "4-7-членный гетероциклоалкил" и "4-6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический насыщенный гетероцикл с 4, 5, 6 или 7 или, соответственно, 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, который содержит один или два идентичных или разных кольцевых гетероатома из группы N, O и S возможны для присоединенной указанной гетероциклоалкильной группы к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода или, если он присутствует и не исключен иным образом, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, помимо прочего, может быть 4-членным кольцом, таким как ацетидинил, оксетанил или тиетанил, например; или 5-членным кольцом, таким 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-членным кольцом, таким как тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, например, или 7-членным кольцом, таким как азапанил, 1,4-дiazепанил или 1,4-оксазепанил, например.

Термины "4-7-членный азот, содержащий гетероциклоалкил" и "4-6-членный азот, содержащий гетероциклоалкил" означает моноциклический насыщенный гетероцикл с 4, 5, 6 или 7 или, соответственно, 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, который содержит один кольцевой атом азота и необязательно еще один кольцевой гетероатом из группы: атом N, O, S.

Указанный азот, содержащий гетероциклоалкильную группу, помимо прочего, может быть 4-членным кольцом, таким как азетидинил, например; или 5-членным кольцом, таким как пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил, например; или 6-членным кольцом, такое как пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или 1,2-оксазинанил, например, или 7-членным кольцом, таким как азапанил, 1,4-дiazепанил или 1,4-оксазепанил, например.

Термин "5-7-членный гетероциклоалкенил" означает моноциклический, ненасыщенный, неароматический гетероцикл с 5, 6 или 7 кольцевыми атомами, который содержит одну или две двойные связи и один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из группы: N, O, S.

Указанная гетероциклоалкенильная группа представляет собой, например, 4Н-пиранил, 2Н-пиранил, 2,5-дигидро, 1Н-пирролил, [1,3]-диоксолил, 4Н-[1,3,4] тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротииофенил, 2,3-дигидротииофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4Н [1,4]тиазинил.

Термин "4-7-членная, при необходимости, ненасыщенная, гетероциклическая группа" включает термины "4-7-членный гетероциклоалкил" и "5-7-членный гетероциклоалкенил".

Термин "арил" означает фенил и нафтил.

Термин "фенильные группы, из которых два вицинальных заместителя могут образовывать вместе 5- или 6-членное, при необходимости, ароматическое или неароматическое кольцо, и, при необходимости, содержит C(=O) группу", включает нафталинил, инданил и тетралинил.

Термин "гетероарил" означает моновалентное, моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, имеющее 5, 6, 8, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-членная гетероарильная" группа), в частности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, которые содержит по крайней мере один кольцевой гетероатом и, необязательно, один, два или три дополнительных кольцевых гетероатома из группы: N, O и/или S, и которые связаны через кольцевой атом углерода или, при необходимости, через кольцевой атом азота (если это разрешено валентностью).

Указанная гетероарильная группа может быть 5-членной гетероарильной группой, такой как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членной гетероарильной группой, такой как, например, пиридилил, пиридазил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; или 9-членной гетероарильной группой, такая как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил; или 10-членной гетероарильной группой, такая как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

Как правило, и если не указано иное, гетероарил или гетероарильные группы включают все возможные изомерные формы этих соединений, например таутомеры и позиционные изомеры относительно точки связи с остальной частью молекулы. Таким образом, в качестве неограничивающих примеров, приведенного для иллюстрирования вышесказанного, термин "пиридилил" включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин "тиенил" включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Термин "C₁-C₆", при использовании по всему тексту настоящего документа, например, в контексте определения терминов "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₆-галоалкил", "C₁-C₆-гидроксиалкил", "C₁-C₆-алкокси" или "C₁-C₆-галоалкокси" означает алкильную группу с определенным количеством атомов углерода: 1-6 атомов углерода, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Кроме того, под термином "C₃-C₈", при использовании по всему тексту настоящего документа, например, в контексте определения терминов "C₃-C₈-циклоалкил", означает циклоалкильную группу с определенным количеством атомов углерода: 3-8 атомов углерода, т.е. 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Когда задан диапазон значений, указанный диапазон включает каждое значение и поддиапазон в указанном диапазоне.

Например

"C₁-C₈" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

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

"C₁-C₄" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃ и C₃-C₄; "C₁-C₃" включает C₁, C₂, C₃, C₁-C₃, C₁-C₂ и C₂-C₃;

"C₂-C₆" включает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

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

"C₃-C₆" включает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

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

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

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

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

При использовании по тексту настоящего документа термин "в соответствии с определением выше" означает определение в описании и формуле изобретения.

При использовании по тексту настоящего документа термин "уходящая группа" означает атом либо группу атомов, которые отщепляются в ходе химической реакции от атома как стабильное соединение, унося связывающую электронную пару. 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.

Термин "заместитель" относится к группе, "замещенный", например, алкильной, галоалкильной, циклоалкильной, гетероциклической, гетероциклоалкильной, циклоалкильной, арильной или гетероарильной группе у любого атома этой группы, замещая там один или более атомов водорода. Согласно одному аспекту, заместители в группе независимо представляют собой любую одну или комбинацию двух или более допустимых атомов или групп атомов, указанных для этого заместителя. В соответствии с другим аспектом, заместитель может сам быть замещен любым из указанных выше заместителей. Кроме того, фраза "при необходимости, замещенный", при использовании по всему тексту настоящего документа, означает незамещенный (например, замещенный H) или замещенный.

Понятно, что описание соединений в настоящем документе ограничено принципами химической связи, известных специалистам в данной области. Соответственно, когда группа может быть замещена одним или несколькими из количества заместителей, такие замены выбираются так, чтобы соблюдать принципы химической связи в отношении валентностей и т.д., и для получения соединений, которые не являются по своей сути нестабильными. Например, любой атом углерода будет связан с двумя, тремя или четырьмя другими атомами в соответствии с четырьмя валентными электронами углерода.

Под термином "субъект" подразумевается млекопитающее, включая, но не ограничиваясь этим, человека или другое млекопитающее, такое как бык, лошадь, собака, овца, грызун или кошка.

Соединения общей формулы (I) могут присутствовать в виде изотопных вариантов. Следовательно, настоящее изобретение также включает один или более изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности соединений общей формулы (I), содержащих дейтерий.

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяется как соединение, в котором один или более изотопов, которые составляют такое соединение, находятся в необычном отношении.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или более изотопов, которые составляют такое соединение, находятся в необычном отношении.

Выражение "необычное отношение" относительно изотопа означает отношение такого изотопа, которое выше количества, в котором он распространен в природе. В контексте настоящего изобретения количества, в котором изотопы распространены в природе, описаны в работе "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 йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики заболеваний, указанных в настоящем документе, изотопные варианты соединения общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий (далее - "дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединения общей формулы (I), в которые включен один или более радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , могут применяться, например, в исследованиях распределения в тканях лекарственных средств и/или субстратов. Такие изотопы являются особенно предпочтительными вследствие простоты введения и высокой способности подаваться обнаружению. В соединение общей формулы (I) могут быть встроены позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C . Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) могут применяться для визуализации *in vivo*. Дейтерий-содержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут использоваться в ходе анализа путем масс-спектрометрии в контексте доклинических или клинических исследований.

В целом, изотопные варианты соединения общей формулы (I) могут быть получены способами известными специалистам, например способами, описанными в разделах "Схемы" и "Примеры" в настоящем документе, путем замены реагента его изотопным вариантом, предпочтительно - дейтерий-содержащим реагентом. В зависимости от целевого места дейтерирования в некоторых случаях дейтерий из указанного выше промежуточного соединения D_2O может быть встроен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые используются для синтеза таких соединений. Кроме того, применимым реагентом для встраивания дейтерия является дейтериевый газ. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей является быстрым путем встраивания дейтерия. Металлические катализаторы (т.е. катализаторы на основе Pd, Pt и Rh) в присутствии дейтериевого газа могут использоваться непосредственно для прямой замены дейтерия на водород в углеводородах, содержащих функциональные группы. Различные дейтерированные реагенты и структурные элементы для синтеза производства таких компаний как, например C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Йорк, США, являются коммерчески доступными.

Термин "дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в котором один или более атомов водорода замещены одним или несколькими атомами дейтерия, и в котором количество дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем естественное количество дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) количество дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80%, пред-

почтительно выше 90, 95, 96 или 97%, более предпочтительно выше 98 или 99% в указанных положениях. Очевидно, что количество дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от количества дейтерия в других дейтерированных положениях.

Селективное встраивание одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C.L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicity [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 привести к изменениям в отношении родительского соединения к метаболитам или в количестве образовавшихся метаболитов. Такие изменения могут обусловить определенные терапевтические преимущества и, следовательно, при некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Были описаны уменьшение скорости процессов метаболизма и метаболитические модуляции, когда имеют место изменения в отношении метаболитов (A.E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного вещества и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и терапевтической эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение дейтерия уменьшает или предотвращает образование нежелательных или токсических метаболитов и усиливает образование желательных метаболитов (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 основным эффектом дейтерирования является уменьшение скорости системного клиренса. В результате этого биологический период полураспада соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества могут включать способность поддерживать одинаковые показатели системного воздействия при снижении пиковых уровней и повышении остаточных уровней. Это может привести к снижению побочных эффектов и усилению эффективности в зависимости от отношения фармакокинетики и фармакодинамики определенного соединения. ML-337 (C.J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO 2012/112363) являются примерами такого эффекта дейтерия. Также были описаны другие случаи, при которых сниженная скорость метаболизма приводит 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). К дейтерированным лекарственным средствам, проявляющим такой эффект, могут предъявляться сниженные требования к дозировке (например, при их применении может требоваться меньшее количество доз или меньшая дозировка для достижения необходимого эффекта), и/или их применение пациент может подвергаться меньшей метаболической нагрузке.

Для соединения общей формулы (I) могут существовать различные потенциальные места воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I) с определенным профилем одной или нескольких замен дейтерий-водород. В частности, атомы дейтерия в дейтерий-содержащих соединениях общей формулы (I) прикреплены к атому углерода и/или расположены в тех положениях соединения общей формулы (I), которые являются местами воздействия метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к дейтерий-содержащему соединению общей формулы (I) с 1, 2, 3 или 4 атомами дейтерия, в частности с 1, 2 или 3 атомами дейтерия.

В случае, если по тексту настоящего документа используется множественное число для терминов: соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и других подобных терминов, под этим также подразумевается единичное соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат или другие подобные термины.

Под термином "устойчивое соединение" или "устойчивая структура" понимается соединение, которое является в достаточной степени устойчивым для того чтобы быть выделенным из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и быть использованным при изготовлении эффективного лекарственного средства.

Соединения по настоящему изобретению могут включать один или более асимметричных центров в зависимости от желательного места нахождения и природы различных заместителей. Возможно, что один или более асимметричных атомов углерода находятся в (R) или (S) конфигурации, в результате (в случае одного хирального центра) получаются рацемические смеси или смеси диастереомеров (в случае нескольких асимметричных центров). В некоторых случаях асимметрия может присутствовать вследствие ограниченного вращения вокруг определенной связи, например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

Предпочтительными изомерами являются изомеры, которые проявляют более предпочтительную биологическую активность. Эти отдельные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких веществ может производиться с использованием стандартных техник, известных специалистам.

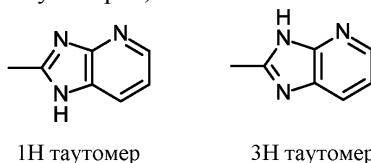
Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей стандартными

методами, например посредством образования диастереомерных солей путем обработки оптически активной кислотой или основанием или посредством расщепления через ковалентные стереоизомеры. Среди примеров подходящих кислот винная, диацетилвинная, дитолуоиленинвинная кислота и камфорсульфокислота. Разделение смеси диастереомеров на отдельные диастереомеры осуществляют на основе их физических и/или химических различий с использованием стандартных методов, известных специалистам, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Затем из отдельных диастереомерных солей выделяют оптически активные основания или кислоты. Различные способы разделения оптических изомеров предусматривают применение хиральной хроматографии (например, колонок для ВЭЖХ с использованием хиральной фазы), со стандартной дериватизацией или без стандартной дериватизации, оптимально выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Подходящие ВЭЖХ-колонок с хиральной фазой являются коммерчески доступными, например колонки производства Daicel, такие как Chiracel OD и Chiracel OJ, помимо прочего. Выбор таких колонок может осуществлен по стандартной методике. Также может использоваться ферментативное разделение с дериватизацией или без дериватизации. Оптически активные соединения по настоящему изобретению могут также быть получены с помощью хирального синтеза с использованием оптически активных исходных материалов.

Для различения изомеров разных типов см. номенклатуру в разделе E номенклатурных правил ИЮПАК (Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976).

Выделение отдельного стереоизомера, например отдельного энантиомера или отдельного диастереомера соединения по настоящему изобретению, может осуществляться с использованием любого подходящего метода, известного специалистам, такого, например, как хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение по настоящему изобретению, содержащее часть группы имидазопиридина как гетероарильная группа, может существовать, например, в виде 1Н-таутомера или 3Н-таутомера или даже смеси в любом количестве этих двух таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные таутомеры или смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Также соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются как соединения по настоящему изобретению, где по меньшей мере один азот окислен. Настоящее изобретение охватывает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также предоставляет применимые формы соединения по настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пропрепараты, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или копреципитаты.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, причем соединения по настоящему изобретению могут содержать полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Полярные растворители, в частности вода, могут присутствовать как в стехиометрическом, так и в нестехиометрическом отношении. В случае использования стехиометрических сольватов, например гидратов, возможно использование геме-(семи-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольватов или гидратов соответственно. Настоящее изобретение охватывает все такие гидраты или сольваты.

Также, соединения настоящего изобретения могут присутствовать в свободной форме, например в виде свободного основания или свободной кислоты или в виде цвиттер-иона или присутствовать в виде солей. Указанной солью может быть любая соль, например органическая или неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, обычно применяющаяся в фармацевтике, или которая используется, например, для выделения или очистки соединения по настоящему изобретению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к аддитивным солям с неорганической или органической кислотой соединения по настоящему изобретению. Например, см. S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединений по настоящему изобретению может быть, например, кислотно-аддитивная соль соединения по настоящему изобретению, несущая атом азота, например, в цепи или в кольце, которая в достаточной степени является основной, такая как кислотно-аддитивная соль неорганической кислоты или минеральной кислоты, такой как, например, соляная кислота, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, сернистая, ортофосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, капроновая, гептановая, ундекановая, лау-

риновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, пара-толуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфокислота, камфорсульфокислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, Д-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспартовая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Кроме того, также подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислотной, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина с 1-20 атомами углерода, например этиламина, диэтиламина, триэтиламина, этилдиизопропиламина, моноэтанолamina, диэтанолamina, триэтанолamina, дициклогексилamina, диметиламиноэтанолa, диэтиламиноэтанолa, трис(гидроксиметил)аминометана, прокаина, дибензиламина, N-метилморфолина, аргинина, лизина, 1,2-этилендиамина, N-метилпиперидина, N-метил-глюкамина, N,N-диметилглюкамина, N-этилглюкамина, 1,6-гександиамина, глюкозамина, саркозина, серинола, 2-амино-1,3-пропандиола, 3-амино-1,2-пропандиола, 4-амино-1,2,3-бутантриола, или соль с четвертичным ионом аммония с 1-20 атомами углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам будет понятно, что кислотно-аддитивные соли соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем реакции этих соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием любых известных способов. В качестве альтернативы, соли щелочных или щелочноземельных металлов кислотных соединений по настоящему изобретению получают путем реакции соединений по настоящему изобретению с соответствующим основанием с использованием любых известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений по настоящему изобретению, такие как отдельные соли или смеси указанных солей, в любом соотношении.

В соответствии с одним аспектом изобретения это таутомеры, N-оксиды или их соли и соль таутомеров или N-оксидов.

Настоящее изобретение включает диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли соединений по настоящему изобретению и их смеси.

По тексту настоящего документа, в частности в Экспериментальном разделе, для синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения при упоминании соединения в качестве солевой формы с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученный в рамках соответствующего процесса приготовления и/или очистки, в большинстве случаев не известен.

Если не указано иное, суффиксы, добавленные к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, таким как "гидрохлорид", "трифторацетат", "соль натрия" или "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", например, означают солевую форму, при этом стехиометрия такой соли не указана.

Это аналогичным образом распространяется и на случаи, когда синтезируемые промежуточные соединения или примеры соединений или их соли были получены посредством описанного процесса приготовления и/или очистки в качестве сольватов, таких как гидраты с неизвестным (если они задаются) стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы или полиморфы соединений по настоящему изобретению, как отдельные полиморфы, так и смеси, содержащие несколько полиморфов, в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений по настоящему изобретению. В настоящем документе термин "пролекарства" означает соединения, которые сами по себе могут обладать или не обладать биологической активностью, но после попадания в организм преобразуются в соединения по настоящему изобретению (например, путем метаболизма или гидролиза).

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофурана, тетрагидропиранила и пиперидинила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидроксид, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸), -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-(C₁-C₄-алкила), -S-C₁-C₃-алкила, -S(=O)₂-C₁-C₃-алкила, -S(=O)(=NH)(C₁-C₃-алкила) и инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила,

пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена,

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы,

причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой или NR^7R^8 группой,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы и C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, C_1 - C_5 -алкильной группы, которая, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая, при необходимости, замещена гидроксиальной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)- O -(C_1 - C_3 -алкил) группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу или циклопропильную группу, и их соли.

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -алкильной группы, C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, C_1 - C_2 -алкильной группы, которая замещена C_5 - C_6 -циклоалкильной группой, C_3 - C_4 -гидроксиалкильной группы, $-(C_3$ - C_4 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы, $-(C_3$ - C_4 -алкил)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофурана, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $-C(=O)OR^6$, $-N(R^7)(R^8)$ и $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$, и

причем моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_5 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы и C_2 - C_3 -гидроксиалкильной группы, причем указанная C_1 - C_4 -алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)- O -(C_1 - C_3 -алкил) группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

и их соли.

В соответствии с другими вариантами осуществления, настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофурана, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза,

причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $C(=O)OR^6$, $-N(R^7)(R^8)$ и $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$, и

причем моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора, R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_6 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы,

причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой, R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_5 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы и C_2 - C_3 -гидроксиалкильной группы,

причем указанная C_1 - C_4 -алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)- O -(C_1 - C_3 -алкил) группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -алкильной группы, C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, C_1 - C_2 -алкильной группы, которая замещена C_5 - C_6 -циклоалкильной группой, C_3 - C_5 -алкильной группы, которая замещена фенильной группой, C_3 - C_4 -гидроксиалкильной группы, $-(C_3$ - C_4 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы, $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофурила, тетрагидропиридила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1$ - C_4 -алкила), $-S-C_1$ - C_3 -алкила, $-S(=O)_2-C_1$ - C_3 -алкила, $-S(=O)(=NH)(C_1$ - C_3 -алкила) и $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$, инданильной группы и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена, R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой или $N(R^7)(R^8)$ группы,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, C_1 - C_4 -алкильной группы, которая, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая, при необходимости, замещена гидроксиальной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $CH_3O-(C_1$ - C_2 -алкил) группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_2 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$ группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $-C(=O)OR^6$ группы, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, и $-S(=O)(=NR^{11})(C_1$ - C_3 -алкил)группы,

R^6 представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу или циклопропильную группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофурила, тетрагидропиридила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1$ - C_4 -алкила), $-S-C_1$ - C_3 -алкила, $-S(=O)-C_1$ - C_3 -алкила, $-S(=O)(=NH)(C_1$ - C_3 -алкила) и $-(C_1$ - C_3 -алкил)- $N(R^7)(R^8)$, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая вы-

брана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

R² представляет собой атом водорода или атом галогена,

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C₁-C₆-алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой или N(R⁷)(R⁸) группы, R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₄-алкенильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы, C₁-C₃-гидроксиалкильной группы, C₁-C₄-алкильной группы, которая, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R⁵ представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, которая, при необходимости, замещена гидроксильной группой, C₁-C₃-гидроксиалкильной группы, CH₃O-(C₁-C₂-алкил) группы, C₁-C₃-алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, -(C₁-C₂-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, -N(R⁷)(R⁸) группы, -C(=O)OR⁶ группы, -C(=O)N(R⁷)(R⁸) группы, и -S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-алкил) группы,

R⁶ представляет собой атом водорода или метильную группу,

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C₁-C₃-алкильную группу или циклопропильную группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₄-гидроксиалкильной группы, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы,

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофурила, тетрагидропиририла и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидрокси, -C(=O)OR⁶, -N(R⁷)(R⁸) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

R² представляет собой атом водорода или атом фтора, R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₆-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C₁-C₆-алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы и C₂-C₃-гидроксиалкильной группы, причем указанная C₁-C₄-алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R⁵ представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-галоалкильной группы, C₁-C₃-гидроксиалкильной группы, метокси(C₁-C₂-алкил) группы, C₁-C₃-алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, -(C₁-C₂-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы и -N(R⁷)(R⁸) группы,

R⁶ представляет собой атом водорода или метильную группу,

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C₁-C₃-алкильную группу,

или их соль.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы,

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофурила, тетрагидропиририла и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидроксид, -C(=O)OR⁶, -N(R⁷)(R⁸) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

R² представляет собой атом водорода или атом фтора,

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₆-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C₁-C₆-алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы и C₂-C₃-гидроксиалкильной группы, причем указанная C₁-C₄-алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R⁵ представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-галоалкильной группы, C₁-C₃-гидроксиалкильной группы, метокси(C₁-C₂-алкил) группы, C₁-C₃-алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, -(C₁-C₂-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы и -N(R⁷)(R⁸) группы,

R⁶ представляет собой атом водорода или метильную группу,

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C₁-C₃-алкильную группу,

и их соль.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₄-гидроксиалкильной группы, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы,

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидро-2Н-пиранила и пиперидинила,

причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидроксид, -C(=O)OR⁶, -N(R⁷)(R⁸) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазолила, пиразолила, пиридинила и пиримидинила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

R² представляет собой атом водорода или атом фтора,

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₆-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы и фенильной группы,

причем указанная C₁-C₆-алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы и C₂-C₃-гидроксиалкильной группы, причем указанная C₁-C₄-алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R⁵ представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-галоалкильной группы, C₁-C₃-гидроксиалкильной группы, метокси(C₁-C₂-алкил) группы, C₁-C₃-алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, -(C₁-C₂-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы и -N(R⁷)(R⁸) группы,

R⁶ представляет собой атом водорода или метильную группу,

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C₁-C₃-алкильную группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, 4-

фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-цианобутан-2-ила, 1-фенилбутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, 1-амино-1-оксобутан-2-ила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, диформметила, триформметила, метокси, $-O-C(=O)-$, 1,1-диметилэтила, гидроксид, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, амина, метиламина, аминометила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атома фтора или хлора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклопропилметила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, диформметила, триформметила, 1,1-дифторэтила, проп-2-ен-1-ила, 2-метил-проп-1-ен-1-ила, N,N-диметиламиноэтила, и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, проп-2-ен-1-ила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, 2-гидроксиэтила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, триформметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, циклогексилметила, 1- индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, диформметила, триформметила, метокси, $-O-C(=O)-$, 1,1-диметилэтила, гидроксид, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, амина, метиламина, аминометила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атома фтора или хлора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклопропилметила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, диформметила, триформметила, 1,1-дифторэтила, проп-2-ен-1-ила, 2-метил-проп-1-ен-1-ила, N,N-диметиламиноэтила, и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, проп-2-ен-1-ила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, 2-гидроксиэтила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, триформметила, гидроксиметила, гидроксид(триформметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-цианобутан-2-ила, 1-фенилбутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, 1-амино-1-оксобутан-2-ила, ин-

дан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, $-O-C(=O)-1,1$ -диметилэтила, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, amino, метиламино, аминометила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклопропилметила, циклобутила, цикlopentила, циклогексила, дифторметила, трифторметила, 1,1-дифторэтила, проп-2-ен-1-ила, 2-метил-проп-1-ен-1-ила, N,N-диметиламиноэтила, и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, проп-2-ен-1-ила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклобутила, цикlopentила, 2-гидроксиэтила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopentила, трифторметила, гидроксиметила, гидрокси(трифторметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 4-фторфенилциклопропила, цикlopentила, циклогексила, циклогептила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, $-O-C(=O)-1,1$ -диметилэтила, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, amino, метиламино, аминометила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора, R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклопропилметила, циклобутила, цикlopentила, циклогексила, дифторметила, трифторметила, 1,1-дифторэтила, проп-2-ен-1-ила, 2-метил-проп-1-ен-1-ила, N,N-диметиламиноэтила, и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, проп-2-ен-1-ила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклобутила, цикlopentила, 2-гидроксиэтила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopentила, трифторметила, гидроксиметила, гидрокси(трифторметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, цикlopentила, циклогексила, циклогептила, цикlopentилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксибутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, индан-2-ила и моноциклического гетероарила,

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метокси, гидрокси, $C(=O)OCH_3$, amino, метиламино и аминометила, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила и пиримидин-4-ила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, трифторметила, аллила, 2-метилпроп-1-енила и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклопентила и 2-гидроксиэтила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из циклопентила, циклогексила, циклогептила, $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, индан-2-ила и моноциклического гетероарила,

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метокси, гидрокси, $C(=O)OCH_3$, amino, метиламино и аминометила, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила и пиримидин-4-ила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора, R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, трифторметила, аллила, 2-метилпроп-1-енила и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклопентила и 2-гидроксиэтила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, выбранные из

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-[3-(трифторметил)фенил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
 [(1S)-1-фенилэтокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида,
 5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-
 (2-метилфенил)-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-
 1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-
 1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-
 (2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
 [(2S)-пентан-2-илокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-
 1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-
 6-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 фторфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-
 метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-[4-(трифторметил)фенил]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-[2-(трифторметил)фенил]бензамида,
 N-(3-амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

N-(2-циано-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(3-
 метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2,2-диметилпропил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-циклогептил-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-
 фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 гидроксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(циклогексилметил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(1-циклогексилэтил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2,4-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[2-
 (метиламино)фенил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(3-
 метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2-этилфенил)-5-
 фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-[2-(пропан-2-ил)фенил]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-(2-пропилфенил)бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(4-этилфенил)-5-
 фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-
 пентан-2-илокси]-N-[4-(пропан-2-ил)фенил]бензамида,

N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(циклопентилметил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-
 метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(4-амино-2,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-амино-4,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-[4-(аминаметил)-3-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-
 1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пентан-2-илокси)бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-
 дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-
 (2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-
 (2-фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-
 дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-
 дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-
 фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-
 дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

4-(4-циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-фтор-2-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-[(2R)-1-амино-1-оксобутан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(гептан-4-ил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 2-(1-циклогексилэтоксид)-N-(2,4-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2-амино-6-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтоксид)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтоксид)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,
 2-(1-циклогексилэтоксид)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,
 5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2-амино-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-{3-[(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2R)-пентан-2-илокси]бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(4-амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 5-фтор-4-{4-метил-3-[(метиламино)метил]-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

2-(1-циклогексилэтокси)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,

4-[3-(аминометил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

N-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

N-[2-(аминометил)-6-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

4-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокси)-5-фторбензамида, смеси стереоизомеров,

4-(4-циклопентил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-{3-[этил(метил)амино]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида, одиночного стереоизомера,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-{3-[(диметиламино)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-(4-метил-5-оксо-3-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метилсульфанил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

4-[3-(2-аминоэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метиламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-трет-бутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-хлор-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-[4-(циклопропилметил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-(3-метил-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[3-этил-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3,4-диэтил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-хлор-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопентил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-[4-(бутан-2-ил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-[3-(бутан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(метилсульфанил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-метоксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида, смеси стереоизомеров,

N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-5-оксо-3-(пропан-2-илокси)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

4-(4-бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 5-фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(1H-пиразол-3-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиридин-2-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиридин-4-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиримидин-4-ил)бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(1,3-оксазол-2-ил)бензамида,
 5-фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,
 N-циклопентил-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,

N-циклогексил-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-
 триазол-1-ил]-2-[[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-гидроксипропил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-
 1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида, смеси
 стереоизомеров,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
 [[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-фенилбензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
 [[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиримидин-2-ил)бензамида,
 N-[(2R)-1-аминопропан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-
 дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,
 N-[(2R)-1-аминобутан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-
 дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
 [[2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиперидин-4-ил)бензамида,
 2-(1-циклогексилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-
 1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 2-[(1-циклопропилпропан-2-ил)окси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-
 1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 2-(1-циклопентилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-
 1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 2-(1-циклопропилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-
 1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-
 3-ил)-2-(1-фенилэтокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[(3-этилпентан-2-
 ил)окси]-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(4-
 метилпент-3-ен-2-ил)окси]-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-
 3-ил)-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 2-(1-циклобутилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-
 1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамида, смеси стереоизомеров,
 5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-
 N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида, смеси стереоизомеров, и
 5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-
 N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 или их соль.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, выбранные из

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение)

N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение)

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклопропил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклобутил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{{3,3-дифторбутан-2-ил}окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фторбензамида (рацемическое соединение),
 5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-3-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(6-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 3-хлор-4-(4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамидо)-5-фторфенил 2,2-диметилпропаноат,
 N-(2-хлор-6-фтор-4-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-N-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(оксан-4-ил)бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(1-фенилбутан-2-ил)бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[3-(метансульфонил)фенил]бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(метилсульфонил)фенил]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилпиридин-3-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилхинолин-5-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 N-[3-(циклопропилкарбамоил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 N-[2-(диформетил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(6-метил-1H-индазол-5-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 N-(1-цианобутан-2-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 2-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(S-метансульфонимидоил)фенил]бензамида (смесь стереоизомеров),

N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(S-метансульфонимидоил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида (смесь стереоизомеров),

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-3-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

4-этил-1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-3-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-[[1,1-дифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (рацемическое соединение),

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-5-{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-2-фторфенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (рацемическое соединение),

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-циклопропил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-циклобутил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,

N-циклопропил-1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-N,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-N,N-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида

Метил 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата,

5-фтор-4-{3-[1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида (смесь стереоизомеров) и

4-{4-этил-5-оксо-3-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида (смесь стереоизомеров),

или его соль.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), выше, примеры которых приведены в экспериментальном разделе.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, любое соединение, выбранное из

4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-
 (2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-
 4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-
 1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси}бензамида,
 N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси}бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-
 1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-
 4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-
 триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклобутил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-
 1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-
 4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фтор-4-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 N-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} бензамида,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 4-этил-1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-{[(2S)-1,1,1-
 трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-
 карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-
 ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)фенил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-5-[[3,3-дифторбутан-2-ил]окси]-2-фторфенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (рацемическое соединение),

1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)фенил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты, и

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, любое соединение, выбранное из

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)бензамида,

5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)бензамида,

5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида, одиночного стереоизомера

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-(3-метил-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамида,

N-(2,6-дихлорфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2-хлор-6-фтор-4-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида, и

N-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, любое соединение, выбранное из

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида и

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

или их соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I), выше, которое представляет собой

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид

или его соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I), выше, которое представляет собой

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид

или его соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I), выше, которое представляет собой

N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид,

или его соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₅-алкильной группы, которая замещена фенильной группой, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, -(C₃-C₅-алкил)-C(=O)N(R⁷)(R⁸) группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидроксид, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸), -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-(C₁-C₄-алкила),

-S-C₁-C₃-алкила, -S(=O)₂-C₁-C₃-алкила, -S(=O)(=NH)(C₁-C₃-алкила) и инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₄-гидроксиалкильной группы, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, -(C₃-C₅-алкил)-C(=O)N(R⁷)(R⁸) группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы,

причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидрокси, C(=O)OR⁶, -N(R⁷)(R⁸) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), и

причем моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₄-гидроксиалкильной группы, C₃-C₄-фенилалкил группы, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидрокси, -C(=O)OR⁶, -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -N(R⁷)(R⁸), -O-C(=O)-(C₁-C₄-алкила), -S-C₁-C₃-алкила, -S(=O)₂-C₁-C₃-алкила, -S(=O)(=NH)(C₁-C₃-алкила) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из C₅-C₇-алкильной группы, C₅-C₇-циклоалкильной группы, C₁-C₂-алкильной группы, которая замещена C₅-C₆-циклоалкильной группой, C₃-C₄-гидроксиалкильной группы, -(C₃-C₄-алкил)-N(R⁷)(R⁸) группы, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила и пиперидинила, причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза C₁-C₃-алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-галоалкила, C₁-C₃-алкокси, гидрокси, -C(=O)OR⁶, -N(R⁷)(R⁸) и -(C₁-C₃-алкил)-N(R⁷)(R⁸), и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазолила, пиразолила, пиридинила и пиримидинила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения

формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-цианобутан-2-ила, 1-фенилбутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, 1-амино-1-оксобутан-2-ила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, -O-C(=O)-1,1-диметилэтила, гидрокси, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH-циклопропила, amino, метиламино, аминометила, -S-CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S(=O)(NH)CH₃, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-фенилбутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, 1-амино-1-оксобутан-2-ила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, -O-C(=O)-1,1-диметилэтила, гидрокси, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH-циклопропила, amino, метиламино, аминометила, -S-CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S(=O)(NH)CH₃, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, инданила и моноциклического гетероарила, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метокси, гидрокси, -C(=O)OCH₃, amino, метиламино и аминометила, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазола, пиразола, пиридина и пиримидина, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R¹ представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, цикlopентилметила, циклогексилметила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, индан-2-ила и моноциклического гетероарила, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила,

трифторметила, метокси, гидроксид, $-C(=O)OCH_3$, амино, метиламино и аминометила, и причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила и пиримидин-4-ила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, $S(=O)_2(C_1-C_3\text{-алкил})$ и $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкил})$,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, атома фтора, атома хлора и метильной группы и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкильную группу.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкилом, и причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой инданильную группу и моноциклическую гетероарильную группу,

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-S-C_1-C_3\text{-алкил}$, $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-алкил}$ и $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкил})$, и инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы,

причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и

причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-N(R^7)(R^8)$ и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, и

причем моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила, и, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-S-C_1-C_3\text{-алкил}$, $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-алкил}$, $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкил})$ и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-S-C_1-C_3\text{-алкил}$, $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-алкил}$, $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкил})$ и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$,

и их соли.

В еще одних вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид,

и их соли.

В других вариантах осуществления, настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -галоалкил, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид,

и их соли.

В других вариантах осуществления, настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, фенильной группы, инданильной группы, и моноциклической гетероарильной группы, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидро-2Н-пиранила и пиперидинила, причем 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой, и причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа связана с остатком молекулы через атом углерода указанной гетероциклоалкильной группы, и причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OR^6$, $-N(R^7)(R^8)$ и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазолила, пиразолила, пиридина и пиримидинила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, диформетила, трифторметила, метокси, $-O-C(=O)-1,1$ -диметилэтила, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, amino, метиламино, аминокетила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазолила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, хинолидинила, индазолила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из цикlopентила, циклогексила, циклогептила, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, индан-2-ила и моноциклического гетероарила, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и иперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метокси, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, amino, метиламино и аминокетила, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазолила, пиразолила, пиридинила и пиримидинила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 4-фторфенилциклопропила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и иперидин-4-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, диформетила, трифторметила, метокси, $-O-C(=O)-1,1$ -диметилэтила, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, amino, метиламино, аминокетила, $-S-CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)(NH)CH_3$, и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила, и которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из цикlopентила, циклогексила, циклогептила, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, индан-2-ила и моноциклического гетероарила, причем указанная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила, при этом 5-6-членная гетероциклоалкильная группа, при необходимости, замещена один или два раза метильной группой, и

причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метокси, гидрокси, $-C(=O)OCH_3$, amino, метиламино и аминокетила, и

причем указанная моноциклическая гетероарильная группа выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиридин-2-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила и пиримидин-4-ила, причем моноциклическая гетероарильная группа, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из метила и метокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом водорода, атом фтора или атом хлора, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом фтора или атом хлора, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом фтора, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^2 представляет собой атом водорода, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы, и фенильной группы, причем указанная фенильная группа, при необходимости, замещена C₃-циклоалкилом или -N(R⁷)(R⁸) или их соль.

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆-алкильной C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, C₂-C₆-алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C₁-C₆-алкильная группа, при необходимости, замещена циклопропильной группой,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-алкильной группы, C₃-C₆-циклоалкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, и C₂-C₃-алкенильной группы, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-алкильной группы, C₁-C₃-галоалкильной группы, и C₂-C₃-алкенильной группы или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкильной группы, и C_1 - C_3 -галоалкильной группы, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкильной группы, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_3 -галоалкильной группы,

ИЛИ ИХ СОЛЬ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R³ представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропила, циклобутуила, циклопентила, циклогексила, трифторметила, аллила, 2-метил-проп-1-енила и фенила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^4 представляет собой группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, циклопропила, цикlopентила и 2-гидроксиэтила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая, при необходимости, замещена гидроксильной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)-O-(C_1 - C_3 -алкил) группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-N(R^7)(R^8) группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $-C(=O)OR^6$ группы, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, и $-S(=O)(=NR^{11})(C_1$ - C_3 -алкил) группы,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1$ - C_3 -алкил)-O-(C_1 - C_3 -алкил) группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-N(R^7)(R^8) группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая, при необходимости, замещена гидроксильной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, CH_3O -(C_1 - C_2 -алкил) группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_2 -алкил)-N(R^7)(R^8) группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, метокси-(C_1 - C_2 -алкил) группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1$ - C_2 -алкил)-N(R^7)(R^8) группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, трифторметила, гидроксиметила, гидрокси(трифторметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминметила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминметила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, трифторметила, гидроксиметила, гидрокси(трифторметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтил, метокси, изопро-

покси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH$ -циклопропила, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-S(=O)(=NH)CH_3$, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, трифторметила, гидроксиметила, гидрокс(трифторметил)метила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила, трифтор метила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, трет-бутила,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из трифторметила,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-гидроксиалкила, C₁-C₃-алкокси и C₁-C₃-алкокси(C₁-C₃)алкила,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-гидроксиалкила и C₁-C₄-алкокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой C₁-C₄-алкоксигруппу, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R⁵ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-гидроксиалкила и C₁-C₃-алкокси,

И ИХ СОЛИ.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из гидроксиметила,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из 1-гидроксиэтила,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из 2-гидроксипропан-2-ила,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^6 представляет собой атом водорода или метильную группу,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу или циклопропильную группу,

или их соль.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

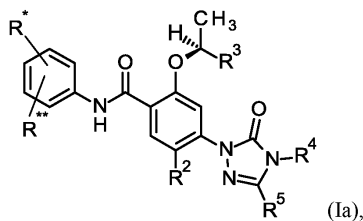
R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильной группы,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой R^{11} представляет собой атом водорода,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (Ia)



в которой R^2 - R^{11} имеют значения, как в любом из пп. 1-5, если не указаны ниже,

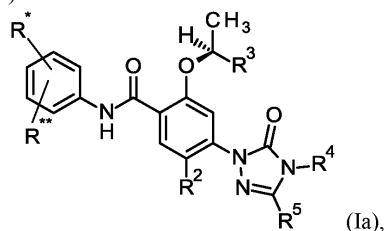
и R^* и R^{**} независимо выбраны из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидроксид, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-(C_1-C_3-алкил)-N(R^7)(R^8)$, $-S(C_1-C_3-алкила)$, $-S(=O)_2(C_1-C_3-алкила)$, и $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3-алкила)$, и

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы, и фенильной группы,

причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа, при необходимости, замещена C_3 -циклоалкильной группой, более конкретно R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, C_1 - C_3 -галоалкильную группу, C_2 - C_6 -алкенильную группу, фенильную группу, еще более конкретно R^3

представляет собой CF_3 группу,
и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (Ia)



(Ia),

в которой $\text{R}^2\text{-R}^{11}$ имеют значения, как в п.1, если не указаны ниже, и

R^* и R^{**} независимо выбраны из атома галогена или группы, выбранной из $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси, гидрокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})\text{-N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила})$ и $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила})$, и

R^3 представляет собой группу, выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильной группы, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкильной группы, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкильной группы, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенильной группы и фенильной группы,

причем указанная $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильная группа, при необходимости, замещена C_3 -циклоалкильной группой, более конкретно R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильную группу, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкильную группу, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галоалкильную группу, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенильную группу, фенильную группу, еще более конкретно R^3 представляет собой CF_3 группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I),

в которой

R^1 представляет собой фенильную группу,

причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, трифторметильной группы, аминогруппы или $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})$ группы, или более конкретно выбран из атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы, аминогруппы, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ группы, или еще более конкретно выбранной из атома фтора, атома хлора и метильной группы, и

R^3 представляет собой трифторметильной группы и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу,

причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, трифторметильной группы, аминогруппы или $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})$ группы, или более конкретно выбран из атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы, аминогруппы, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ группы, или еще более конкретно выбранной из атома фтора, атома хлора и метильной группы, и

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу,

причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, трифторметильной группы, аминогруппы или $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})$ группы, или более конкретно выбран из атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы, аминогруппы, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ группы, или еще более конкретно выбранной из атома фтора, атома хлора и метильной группы, и

R^2 представляет собой атом фтора и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкильной группы, трифторметильной группы, или более конкретно выбран из атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы,

R^2 представляет собой атом водорода, атом фтора или атом хлора, более конкретно атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропил-метила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, дифторметила, трифторметила, аллила, 2-метил-проп-1-енила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы и C_2 - C_3 -гидроксиалкильной группы,

причем указанная C_1 - C_4 -алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $CH_3O-(C_1-C_2-алкил)$ группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1-C_2-алкил)-N(R^7)(R^8)$ группы и $-N(R^7)(R^8)$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкильной группы и C_3 -циклоалкильной группы,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена, один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_3 -алкильной группы, трифторметильной группы, или более конкретно выбран из гидроксигруппы, атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы,

R^2 представляет собой атом водорода, атом фтора или атом хлора, более конкретно атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропил-метила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, дифторметила, трифторметила, аллила, 2-метил-проп-1-енила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_2 - C_3 -алкенильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы и C_2 - C_3 -гидроксиалкильной группы, причем указанная C_1 - C_4 -алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $CH_3O-(C_1-C_2-алкил)$ группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1-C_2-алкил)-N(R^7)(R^8)$ группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $C(=O)OR^6$ группы и $C(=O)NR^7R^8$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильной группы,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкильной группы и C_3 -циклоалкильной группы,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена, один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, атома фтора, атома хлора, метильной группы, этильной группы, пропильной группы, пропан-2-ил группы, трифторметильной группы,

R^2 представляет собой атом водорода или атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, дифторметила, трифторметила, аллила, 2-метил-проп-1-енила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_2 - C_3 -алкенильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы и C_2 - C_3 -гидроксиалкильной группы, причем указанная C_1 - C_4 -алкильная группа, при необходимости, замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $CH_3O-(C_1-C_2-алкил)$ группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1-C_2-алкил)-N(R^7)(R^8)$ группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $C(=O)OR^6$ группы и $C(=O)NR^7R^8$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкильной группы и C_3 -циклоалкильной группы,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена, один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, атом фтора, атома хлора, метильной группы, R^2 представляет собой атом фтора, R^3

представляет собой трифторметильной группы, R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, и изопропил, R^5 представляет собой группу, выбранную из метила, гидроксиметила, гидроксипропила, $C(=O)OR^6$ группы и $C(=O)NR^7R^8$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу, R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу, и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

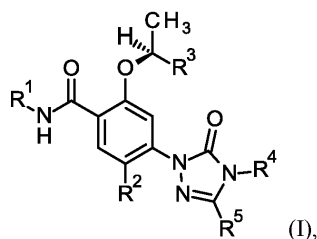
R^1 представляет собой фенильную группу, которая, при необходимости, замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атом фтора, атома хлора, метильной группы, R^2 представляет собой атом фтора,

R^3 представляет собой трифторметильной группы,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила,

R^5 представляет собой группу, выбранную из метила, гидроксиметила, гидроксипропила, и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из C_3 - C_6 -алкила, C_5 - C_6 -циклоалкила, пиримидиновой группы, которая замещена метилом, или фенила, который замещен один, два или три раза группой, независимо выбранной из атома фтора, атома хлора, C_1 - C_3 -алкильной группы, трифторметильной группы, аминогруппы или $-NH(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы,

R^2 представляет собой атом фтора,

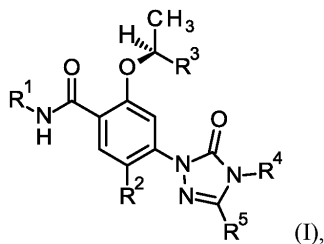
R^3 представляет собой группу, выбранную из пропиловой группы, циклобутильной группы, трифторметильной группы, аллильной группы и фенильной группы,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы и циклопропильной группы,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, C_4 - C_6 -циклоалкила, трифторметила, C_1 - C_3 -гидроксиалкила,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, циклогептила, 2-метокси-4-метилпиримидин-3-ила, 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2,6-дифторфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 2-метилфенила, 2-этилфенила, 2-пропилфенила, 2-(пропан-2-ил)фенила, 2-(трифторметил)фенила, 2-(метиламино)фенила и 3-амино-2-метилфенила,

R^2 представляет собой атом фтора,

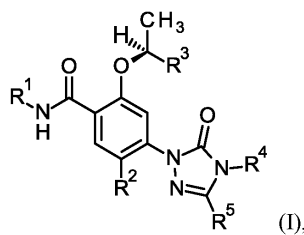
R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, циклобутила, трифторметила, аллила и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксипропила и 2-гидроксипропан-2-ила,

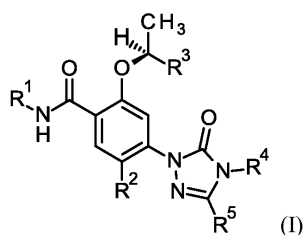
и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой группу, выбранную из 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-фтор-6-метилфенила и 2-метилфенила,
 R² представляет собой атом фтора,
 R³ представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,
 R⁴ представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила,
 R⁵ представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила,
 и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой группу, выбранную из 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 2,6-дифторфенила, 2-хлор-6-фтор-5-гидроксифенила, 2-хлор-6-фтор-4-гидроксифенила, 2-хлор-6-фтор-3-гидроксифенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила и 2-метилфенила,

R² представляет собой атом фтора,
 R³ представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,
 R⁴ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, 2-пропенила и циклобутила,
 R⁵ представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила, COOH, CONR⁷R⁸, и

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкильной группы и C₃-циклоалкильной группы,
 и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой фенильную группу которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена, C₁-C₃-алкильной группы и C₁-C₃-алкоксигруппы,

R² представляет собой атом фтора или хлора,

R³ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы или C₁-C₄-галоалкильной группы,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₂-C₃-алкенильной группы и C₄-C₅-циклоалкильной группы,

R⁵ представляет собой атом хлора или группу, выбранную из C₁-C₄-алкильной группы, C₃-C₅-циклоалкильной группы, циклопропила, C₁-C₄-гидроксиалкильной группы, COOH, и CONR⁷R⁸,

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкильной группы и C₃-циклоалкильной группы,
 и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R¹ представляет собой фенильную группу которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атом фтора, атома хлора, метильной группы и метоксигруппы,

R² представляет собой атом фтора,

R³ представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, 2-пропенила и циклобутила,

R⁵ представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила, COOH, CONR⁷R⁸, и

R⁷ и R⁸ представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или группу, выбран-

ную из C_1 - C_3 -алкильной группы и C_3 -циклоалкильной группы, и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I),

в которой R^1 представляет собой фенильную группу которая, при необходимости, замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора, метильной группы и метоксигруппы,

R^2 представляет собой атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

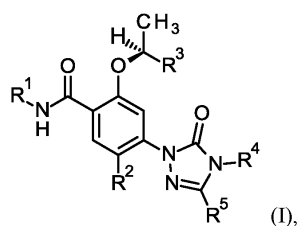
R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, 2-пропенила и циклобутила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила, $COOH$, $CONR^7R^8$, и

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой фенильную группу, причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^2 представляет собой атом фтора,

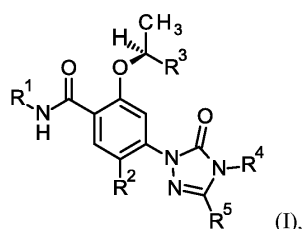
R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой фенильную группу, причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^2 представляет собой атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила и C_1 - C_3 -гидроксиалкила,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^2 представляет собой атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила и C_1 - C_3 -гидроксиалкила,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^2 представляет собой атом фтора или атом хлора,

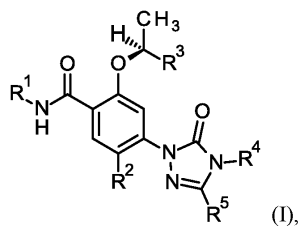
R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила и C_1 - C_3 -гидроксиалкила,

и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из циклогептила, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ила, 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2,6-дифторфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 2-метилфенила, 2-этилфенила, 2-пропилфенила, 2-(пропан-2-ил)фенила, 2-(трифторметил)фенила, 2-(метиламино)фенила и 3-амино-2-метилфенила,

R^2 представляет собой атом фтора,

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, трифторметила, аллила и фенила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила,

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила,

и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, циклогептила, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ила, 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2,6-дифторфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 2-метилфенила, 2-этилфенила, 2-пропилфенила, 2-(пропан-2-ил)фенила, 2-(трифторметил)фенила, 2-(метиламино)фенила и 3-амино-2-метилфенила, и их соли.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I),

R^1 представляет собой группу, выбранную из циклогептила, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ила, 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2,6-дифторфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 2-метилфенила, 2-этилфенила, 2-пропилфенила, 2-(пропан-2-ил)фенила, 2-(трифторметил)фенила, 2-(метиламино)фенила и 3-амино-2-метилфенила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, циклобутила, трифторметила, аллила и фенила, и их соли.

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, трифторметила, аллила и фенила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой фенильную группу, причем фенильная группа, при необходимости, замещена, один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и

метильной группы, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^1 представляет собой группу, выбранную из 2,6-дихлорфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-фтор-6-метилфенила и 2-метилфенила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила и трифторметила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой группу, выбранную из пропила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^3 представляет собой трифторметильную группу, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^4 представляет собой группу, выбранную из метила, этила и пропила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила и C_1 - C_3 -гидроксиалкила, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу, и их соли.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I), выше, в которой

R^5 представляет собой атом хлора или группу, выбранную из этила, изопропила, циклопропила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 2-гидроксипропан-2-ила, и их соли.

Настоящее изобретение предоставляет любую подкомбинацию в пределах любых вариантов осуществления настоящего изобретения или аспектов настоящего изобретения относительно соединений общей формулы (I), описанных выше.

Настоящее изобретение предоставляет любую подкомбинацию в пределах любых вариантов осуществления настоящего изобретения или аспектов настоящего изобретения относительно промежуточных соединений общей формулы (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVIII), (XIX), (X) и (XXI).

Настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые описаны в разделе "Примеры" ниже по тексту настоящего документа.

Соединения по настоящему изобретению общей формулы (I) могут быть получены в соответствии с следующими схемами 1, 2, 3, 4 и 5. Схемы и процедуры, приведенные ниже, описывают пути синтеза соединений общей формулы (I) настоящего изобретения; они не предусматривают ограничение области применения настоящего изобретения. Специалистам понятно, что порядок трансформаций, приведенный в качестве примера в схемах 1, 2, 3, 4 и 5, может быть изменен различными способами. Порядок трансформаций, приведенный в качестве примера в этих схемах, не предусматривает ограничение области применения данного изобретения. В дополнение, до и/или после приведенных в качестве примера трансформаций может осуществляться взаимопревращение любых из заместителей, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . Этими модификациями могут быть такие модификации как введение защитных групп, расщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенизация, металлизирование, замещение или другие реакции известные специалистам. Такие трансформации включают трансформации, которые приносят функциональность, позволяющую дальнейшее взаимопревращение заместителей. Соответствующие защитные группы, а также способы их введения и расщепления хорошо известны специалистам (см., например T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, Wiley 1999). Специфические примеры описаны в разделах, следующих далее.

Пути синтеза.

Пять путей для получения соединений общей формулы (I), описанные в схемах 1, 2, 3, 4 и 5.

Пути синтеза 1

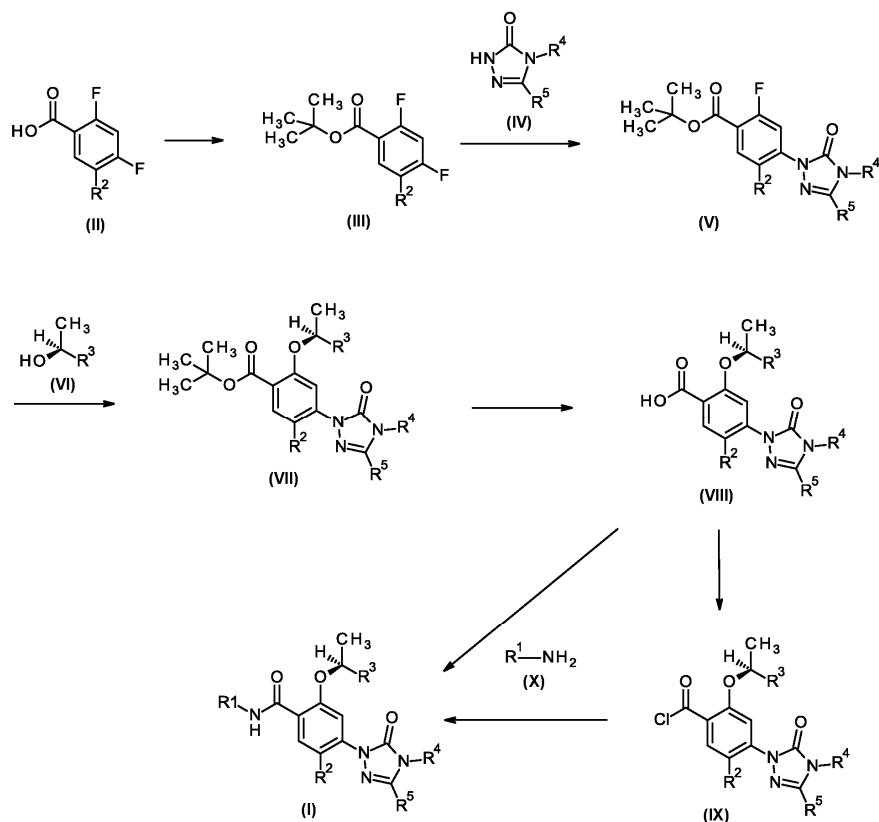


Схема 1. Путь для получения соединений общей формулы (I) в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеет значение, указанное для общей формулы (I) выше.

Соединения общих формул (II), (IV), (VI) и (X) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам. Специфические примеры описаны в экспериментальном разделе.

(II)→(III):

трет-бутил бензоаты общей формулы (III) могут быть получены из производных бензойной кислоты общей формулы (II) в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам.

В связи со способом изобретения было предпочтительным применение ди-трет-бутилдикarbonата в трет-бутаноле.

В качестве альтернативы, трет-бутил бензоаты общей формулы (III) могут быть получены из производных бензойной кислоты общей формулы (II) путем формирования непосредственно в месте применения соответствующих хлорангидридов и последующей реакции с трет-бутанолом.

Формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов из бензойной кислоты общей формулы (II) может осуществляться, например, с использованием оксалилхлорида или тионилхлорида, оба реагента используются в присутствии каталитического количества N,N-диметилформамида.

(III)+(IV)→(V):

формирование трет-бутил бензоатов общей формулы (V) может осуществляться за счет реакции триазинонов общей формулы (IV) с трет-бутил бензоатами общей формулы (III) в присутствии основания. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в качестве органического основания в ацетонитриле при 80°C.

(V)+(VI)→(VII)→(VIII):

формирование бензойной кислоты общей формулы (VIII) может осуществляться за счет реакции трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI) в присутствии основания и последующего омыления полученного сложного эфира общей формулы (VII).

Основания, которые могут осуществлять реакции трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, гидрид натрия, трет-бутанолат натрия, трет-бутанолат калия или карбонат цезия. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение, в качестве органического основания, раствор гексаметилдисилазида калия в тетрагидрофуране.

Растворители, которые можно применять для реакций трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и N,N-диметилформамид. В связи со способом согласно изобретению было предпочтительным применение тетрагидрофурана в качестве растворителя.

Реакционные температуры для реакций трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, находящиеся в диапазоне от комнатной температуры до 130°C. При добавлении реагентов или оснований по желанию необходимо охлаждение реакционной смеси. В связи со способом изобретения было предпочтительным охлаждение реакции до -10°C перед добавлением раствора гексаметилдисилазида калия в тетрагидрофуране и последующим протеканием реакции при комнатной температуре.

Подходящее время реакции для реакции трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI) находятся в диапазоне от 1 ч до нескольких дней.

Реакция трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI) также может привести к переэтерификации, такой как фрагмент трет-бутоксид из трет-бутил бензоатов общей формулы (V) может быть заменена фрагментом алкоксида $R^3CH(CH_3)O$ спиртов общей формулы (VI). Для получения бензойной кислоты общей формулы (VIII) требуется последующий гидролиз сложного эфира.

Гидролиз сложного эфира может осуществляться различными способами, которые хорошо известны специалисту в данной области, например, путем обработки сложных эфиров гидроксидом лития, гидроксидом натрия или гидроксидом калия в таких растворителях, как, например, вода, 1,4-диоксан, этанол или тетрагидрофуран или их смеси. Реакции могут быть проведены при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения соответствующего растворителя или смеси растворителей.

В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидроксида лития в воде или диоксане.

$(VIII) \rightarrow (IX)$, $(VIII)/((IX)+(X)) \rightarrow (I)$:

соединения общей формулы (I) могут быть получены путем реакции бензойной кислоты общей формулы (VIII) с аминами общей формулы (X) либо путем

формирования непосредственно в месте применения соответствующих хлорангидридов общей формулы (IX) и последующей реакции с аминами общей формулы (X) или путем

амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (VIII) с аминами общей формулы (X).

Формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (IX) из бензойной кислоты общей формулы (VIII) может осуществляться, например, с использованием оксалилхлорида или тионилхлорида, оба реагента используются в присутствии каталитического количества N,N-диметилформамида. В связи со способом согласно изобретению предпочтительно применение оксалилхлорида в присутствии N,N-диметилформамида.

Соответствующие растворители для формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (IX) из указанного выше промежуточного соединения, бензойные кислоты общей формулы (VIII) включают апротонные неполярные растворители, такие как, например, дихлорметан или толуол. В связи со способом согласно изобретению предпочтительно применение дихлорметана, в качестве растворителя.

Соответствующие температуры реакции для формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (IX) из бензойных кислот общей формулы (VIII) в основном отражают температуру кипения растворителей, используемых в реакции. В связи со способом согласно изобретению добавление оксалилхлорида осуществлялось при 0°C, и реакционной смеси впоследствии давали нагреться до комнатной температуры.

Последующие реакции, сформировавшиеся непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (IX) с аминами общей формулы (X), могут быть проведены в присутствии органического основания. Соответствующими органическими основаниями являются, например, триэтиламин, пиридин или N-этил-N,N-диизопропиламин. В связи со способом согласно изобретению было предпочтительным применение триэтиламина, в качестве органического основания.

Соответствующие растворители для реакции хлорангидридов общей формулы (IX) с аминами общей формулы (X) включают апротонные полярные растворители, такие как, например, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, или апротонные неполярные растворители, такие как дихлорметан. В связи со способом согласно изобретению дихлорметан использовался в качестве растворителя.

Соответствующими реагентами связывания для реакции бензойной кислоты общей формулы (VIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), дициклогексилкарбодиимид или комбинация 1H-бензотриазола-1-ола и 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорида.

Соответствующими органическими основаниями для амидного связывания бензойной кислоты общей формулы (VIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, 4-(диметиламино)пиридин, N-этил-N,N-диизопропиламин или триэтиламин.

Соответствующими растворителями для амидного связывания бензойной кислоты общей формулы (VIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан или тетрагидрофуран.

Для соединения амидной связи также подходят другие способы, которые хорошо известны специалисту в данной области, такие как конденсация амина и кислоты с использованием ангидрида про-

панфосфоновой кислоты (ТЗР) в качестве соединяющего реагента.

В связи с настоящим изобретением формирование соединений по изобретению общей формулы (I) предпочтительно осуществлялось путем формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (IX) из бензойной кислоты общей формулы (VIII) и последующей реакции с аминами общей формулы (X).

Пути синтеза 2

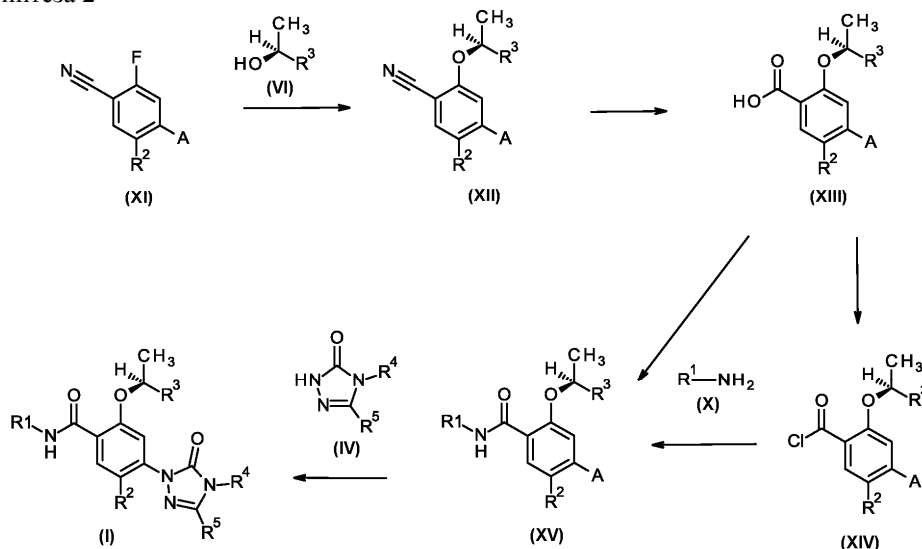


Схема 2. Путь для получения соединений общей формулы (I) в которой R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные для общей формулы (I), описанные выше, и А представляет собой атом хлора, брома или йода.

Соединения общих формул (XI), (IV), (VI) и (X) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам. Специфические примеры описаны в экспериментальном разделе.

(XI)+(VI)→(XII):

нитрилы общей формулы (XII) могут быть получены из нитрилов общей формулы (XI) и спиртов общей формулы (VI) в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам.

В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидроксида натрия в ДМФ.

В качестве альтернативы, для спиртов с достаточно высокой кислотностью было предпочтительным применение карбоната калия.

(XII)→(XIII):

формирование бензоатов общей формулы (XIII) может осуществляться путем гидролиза нитрилов общей формулы XII с применением сильных кислот или оснований.

В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидроксида натрия в этаноле при 90°C.

(XIII)→(XIV)+(X)→(XV):

соединения общей формулы (XV) могут быть получены путем реакции бензойной кислоты общей формулы (XIII) с аминами общей формулы (X) либо путем

формирования непосредственно в месте применения соответствующих хлорангидридов общей формулы (XIV) и последующей реакции с аминами общей формулы (X) или путем

амидное соединение бензойной кислоты общей формулы (XV) с аминами общей формулы (X).

Формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (XIV) из бензойной кислоты общей формулы (XIII) может осуществляться, например, с использованием оксалилхлорида или тионилхлорида, оба реагента используются в присутствии каталитического количества N,N-диметилформамида. В связи со способом согласно изобретению предпочтительно применение оксалилхлорида в присутствии N,N-диметилформамида.

Соответствующие растворители для формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (XIV) из бензойной кислоты общей формулы (XIII) включают апротонные неполярные растворители, такие как, например, дихлорметан или толуол. В связи со способом согласно изобретению предпочтительно применение дихлорметана, в качестве растворителя.

Соответствующие температуры реакции для формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (XIV) из бензойной кислоты общей формулы (XIII) в основном отражают температуру кипения растворителей, используемых в реакции. В связи со способом согласно изобретению добавление оксалилхлорида осуществлялось при 0°C и реакционной смеси впоследствии дава-

ли нагреться до комнатной температуры.

Последующие реакции, сформировавшиеся непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (XIV) с аминами общей формулы (X), могли быть проведены в присутствии органического основания. Соответствующими органическими основаниями являются, например, триэтиламин, пиридин или N-этил-N,N-диизопропиламин. В связи со способом согласно изобретению было предпочтительным применение триэтиламина, в качестве органического основания.

Соответствующие растворители для реакции хлорангидридов общей формулы (XIV) с аминами общей формулы (X) включают апротонные полярные растворители, такие как, например, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, или апротонные неполярные растворители, такие как дихлорметан. В связи со способом согласно изобретению дихлорметан использовался в качестве растворителя.

Соответствующими реагентами соединения для реакции бензойной кислоты общей формулы (XIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), дициклогексилкарбодиимид или комбинация 1H-бензотриазола-1-ола и 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорида.

Соответствующими органическими основаниями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (XIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, 4-(диметиламино)пиридин, N-этил-N,N-диизопропиламин или триэтиламин.

Соответствующими органическими основаниями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (XIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан или тетрагидрофуран.

Для соединения амидной связи также подходят другие способы, которые хорошо известны специалисту в данной области, такие как конденсация амина и кислоты с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в качестве соединяющего реагента.

В связи с настоящим изобретением формирование соединений по изобретению общей формулы (XV) предпочтительно осуществлялось путем формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов общей формулы (XIV) из бензойной кислоты общей формулы (XIII) и последующей реакции с аминами общей формулы (X).

(XV)+(IV)→(I):

соединения согласно данному изобретению общей формулы (I) могут быть получены из галогенидов общей формулы (XV) и триазолонов общей формулы (IV) с использованием металлов переходной группы в качестве катализаторов.

Промежуточные соединения общей формулы (XV) могут взаимодействовать с соответствующим триазолоном общей формулы (IV), таким как, например, 3-этил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, в присутствии соответствующего основания, такого как, например, карбонат цезия, и соответствующего палладиевого катализатора, такого как, например, (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладий, в присутствии соответствующего лиганда, такого как, например, (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-ди-ил)бис(дифенилфосфин), в соответствующей системе растворителей, такой как, например, диоксан, в диапазоне температур от комнатной температуры до температуры кипения соответствующего растворителя, предпочтительно реакцию проводят при 100°C с получением соединения общей формулы (I). В качестве альтернативы могут быть применены следующие палладийные катализаторы:

аллилпалладий хлорид димер, дихлорбис (бензонитрил) палладий (II),
палладий (II) ацетат, палладий (II) хлорид, тетракис(трифенилфосфин) палладий
(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), хлор(2'-амино-1,1'-бифенил-2-
ил)палладий(II) димер, (2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)метансульфонатопалладий(II)
димер, транс-ди(μ-ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил]дипалладий(II)
[cataCXium® C], аллилхлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-
илиден]палладий(II), аллилхлор[1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-
илиден]палладий(II), хлор[(1,3-димезитилимидазол-[1,3-бис(2,4,6-
триметилфенил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден](хлор){2-

[(диметиламино)метил]фенил}палладий, хлор[(1,2,3-N)-3-фенил-2-пропенил][1,3-
 бис(2,6-ди-изо-пропилфенил)имидазол-2-илиден]палладий(II), [2-
 (ацетиламино)фенил]{1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-
 имидазол-2-илиден}хлорпалладий, {1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-1,3-
 дигидро-2Н-имидазол-2-илиден}(хлор){2-[(диметиламино)метил]фенил}
 палладий, {1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1Н-имидазол-2-
 ил}(дихлор)(3-хлорПиридин-каппаN)палладий, [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)
 имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II) дихлорид, [2-(ацетиламино)-4-
 метоксифенил]{1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-
 илиден}хлорпалладий, {1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-
 имидазол-2-илиден}(хлор){2-[(диметиламино)метил]-3,5-
 диметоксифенил}палладий, дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-
 илиден](3-хлорпиридил)палладий(II), дихлор(ди-μ-хлор)бис[1,3-бис(2,6-ди-изо-
 пропилфенил)имидазол-2-илиден]дипалладий(II), 2-(2'-ди-трет-
 бутилфосфин)бифенилпалладий(II) ацетат, хлор[дициклогексил(2',6'-
 диметоксибифенил-2-ил)-лямбда-фосфанил][2-(фенил-каппаC2)этанаминато-
 каппаN]палладий, [2-(2-аминоэтил)фенил](хлор)палладий - ди-трет-бутил[2',4',6'-
 три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, {дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-
 ил)бифенил-2-ил]фосфан}{2-[2-(метилазанидил-каппаN)этил]фенил-
 каппаC1}палладий, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-
 бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II), [2',6'-бис(пропан-2-
 илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан - [2-(2-
 аминоэтил)фенил](хлор)палладий, [2-(2-
 аминоэтил)фенил](хлор){дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]-
 лямбда-фосфанилиден}палладий, 2'-(дициклогексилфосфанил)-N,N,N',N'-
 тетраметилбифенил-2,6-диамин - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий, хлор(2-
 дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изо-пропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-
 бифенил-2-ил)палладий(II), [2'-(азанидил-каппаN)бифенил-2-ил-
 каппаC2](хлор){дициклогексил [2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]-лямбда-
 фосфанил}палладий, (2'-аминоби-фенил-2-ил)(метансульфонато-каппаO)палладий
 - ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, (2'-аминобифенил-
 2-ил)палладий(1+) метансульфонат - ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-
 ил)бифенил-2-ил]фосфан, дициклогексил[3,6-диметокси-2',4',6'-три(пропан-2-
 ил)бифенил-2-ил]фосфан - [2-(2-аминоэтил) фенил](хлор)палладий, (2'-

аминобифенил-2-ил)палладий(1+) метансульфонат - 2'-(дициклогексилфосфанил)-N,N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамин, 2'-(дициклогексилфосфанил)-2,6-диметоксибифенил-3-сульфонат натрия - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II), (2'-аминобифенил-2-ил)(метансульфонато-каппаО)палладий - [2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан, (2'-аминобифенил-2-ил)(метансульфонато-каппаО)палладий - дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, (2'-аминобифенил-2-ил)палладий(1+) метансульфонат - дициклогексил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, дициклогексил[3,6-диметокси-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан - (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий, (2'-аминобифенил-2-ил)(метансульфонато-каппаО)палладий - ди-трет-бутил[3,6-диметокси-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан, (2'-аминобифенил-2-ил)(метансульфонато-каппаО)палладий - дициклогексил[3,6-диметокси-2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан или следующие лиганды:

рацемический-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, рац-BINAP, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, бис(2-дифенилфосфинофенил)эфир, ди-трет-бутилметилфосфоний тетрафторборат, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат, три-2-фурилфосфин, трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит, три-о-толилфосфин, (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, ди-трет-бутил (2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, ди-трет-бутил(2',4',6'-триизо пропилбифенил-2-ил)фосфин, дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфин, ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3-метокси-6-метилбифенил-2-ил)фосфин, ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметилбифенил-2-ил) фосфин, адамантан-1-ил(адамантан-2-ил)(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил) фосфин, дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин, 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(ди-трет-бутилфосфино)-N,N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дифенилфосфино)-N,N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамин, ди-трет-бутил(2',4',6'-трициклогексил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, бис[3,5-бис(трифторметил)фенил] (2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин, бифенил-2-ил(ди-трет-бутил)фосфин, дициклогексил(2'-метилбифенил-2-ил)фосфин, бифенил-2-ил (дициклогексил)фосфин, 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметилбифенил-2-амин, 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамин, 2'-(дициклогексилфосфино)-2,6-диизопропилбифенил-4-сульфонат натрия, 2'-(дициклогексилфосфино)-2,6-диметоксибифенил-3-сульфонат натрия, 1,1'-бинафтален-2-ил(ди-трет-бутил)фосфин, 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден, 1,3-бис[2,6-ди(пропан-2-ил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден.

Пути синтеза 3

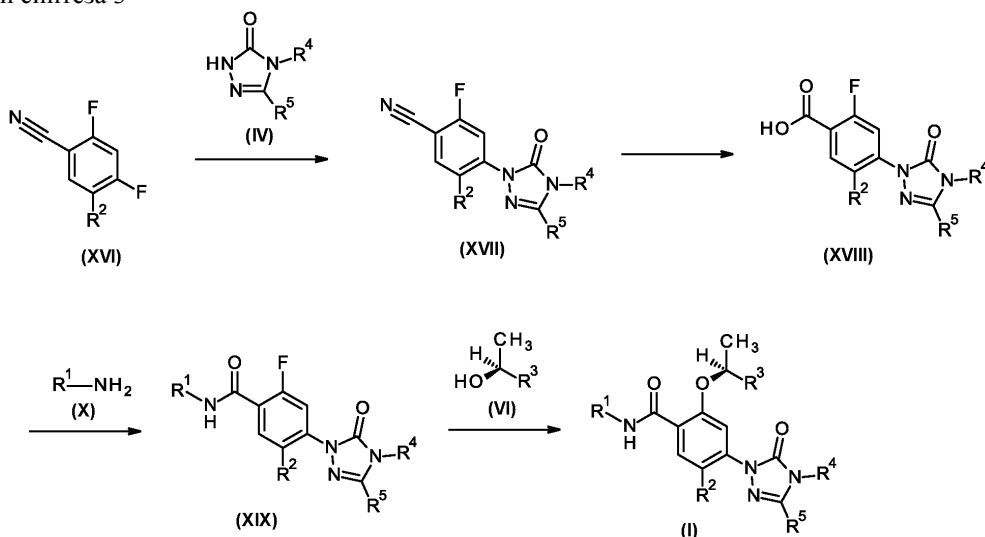


Схема 3. Путь для получения соединений общей формулы (I) в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные для общей формулы (I) выше.

Соединения общих формул (XVI), (IV), (VI) и (X) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам. Специфические примеры описаны в экспериментальном разделе.

Нитрилы общей формулы (XVII) могут быть получены из нитрилов общей формулы (XVI) и триазинонов общей формулы (IV) в присутствии основания. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение карбоната калия в качестве основания в ацетонитриле при 80°C .

Формирование бензоатов общей формулы (XVIII) может осуществляться путем гидролиза нитрилов общей формулы XVII с применением сильных кислот или оснований. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидроксида натрия в этаноле при 85°C .

Соединения общей формулы (XIX) могут быть получены путем реакции бензойной кислоты общей формулы (XVIII) с аминами общей формулы (X) путем амидного соединения.

Соответствующими реагентами соединения для реакции бензойной кислоты общей формулы (XVIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), дициклогексилкарбодиимид или комбинация 1H-бензотриа-1-ола и 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорида.

Соответствующими органическими основаниями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (XVIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, 4-(диметиламино)пиридин, N-этил-N,N-диизопропиламин, N-метилпирролидин или триэтиламин.

Соответствующими растворителями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (XVIII) с аминами общей формулы (X) являются, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан или тетрагидрофуран.

Для соединения амидной связи также подходят другие способы, которые хорошо известны специалисту в данной области, такие как конденсация амина и кислоты с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в качестве соединяющего реагента или трансформации бензойной кислоты общей формулы (XVIII) в соответствующие хлорангидриды и последующую реакцию с аминами общей формулы (X), в соответствии с описанием выше.

В связи с настоящим изобретением формирование соединений общей формулы (XIX) предпочтительно осуществлялись путем опосредованного HATU амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (XVIII) и аминов общей формулы (X).

Формирование соединений общей формулы (I) может осуществляться за счет реакции амидов общей формулы (XIX) и спиртов общей формулы (VI) в присутствии основания. Основания, которые могут осуществлять реакции амидов общей формулы (XIX) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, гидрид натрия, трет-бутолат натрия, трет-бутолат калия или карбонат цезия. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидрида натрия в качестве органического основания.

Растворители, которые можно применять для реакций трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и N,N-диметилформамид. В связи со способом согласно изобретению было предпочтительным применение N,N-диметилформамида, в качестве растворителя.

Реакционные температуры для реакций трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, находящиеся в диапазоне от комнатной температуры до 80°C . В

связи со способом изобретения реакцию спиртов общей формулы (VI) с гидридом натрия предпочтительно проводили при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением амидов формулы (XIX) и последующим нагреванием реакционной смеси до 80°C.

Подходящее время реакции для реакции трет-бутил бензоатов общей формулы (V) со спиртами общей формулы (VI) находится в диапазоне от 3 ч до нескольких дней.

Пути синтеза 4

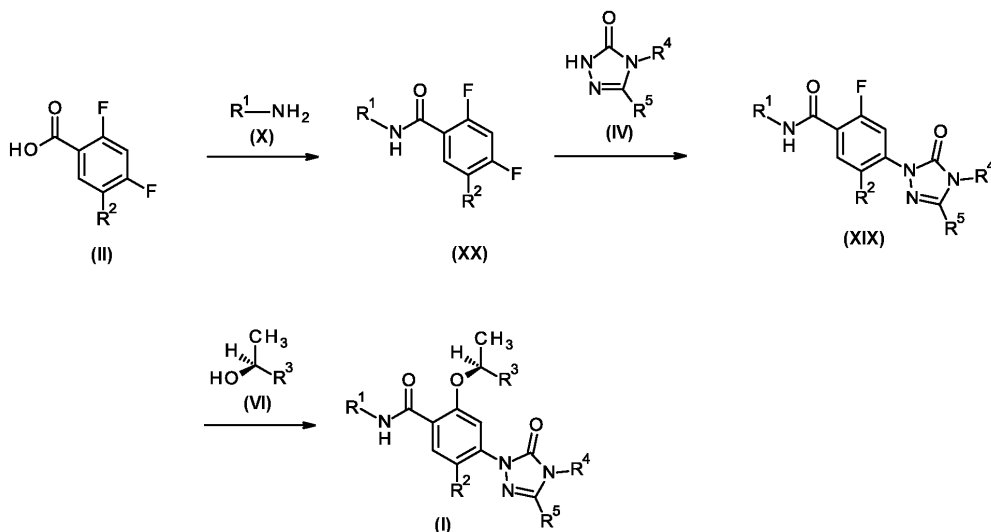


Схема 4. Путь для получения соединений общей формулы (I) в которой R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные для общей формулы (I) выше.

Соединения общих формул (II), (IV), (VI) и (X) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с доступными процессами общественной собственности, понятные специалистам. Специфические примеры описаны в экспериментальном разделе.

Амиды общей формулы (XX) могут быть получены путем реакции бензойной кислоты общей формулы (II) с аминами общей формулы (X) путем амидного соединения.

Соответствующими реагентами соединения для реакции бензойной кислоты общей формулы (II) с аминами общей формулы (X) являются, например, О-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ), дициклогексилкарбодиимид или комбинация 1Н-бензотриазола и 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорида.

Соответствующими органическими основаниями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (II) с аминами общей формулы (X) являются, например, 4-(диметиламино)пиридин, N-этил-N,N-диизопропиламин, N-метилпирролидин или триэтиламин.

Соответствующими растворителями для амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (II) с аминами общей формулы (X) являются, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан или тетрагидрофуран.

Для соединения амидной связи также подходят другие способы, которые хорошо известны специалисту в данной области, такие как конденсация амина и кислоты с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в качестве соединяющего реагента или трансформации бензойной кислоты общей формулы (II) в соответствующие хлорангидриды и последующую реакцию с аминами общей формулы (X), в соответствии с описанием выше.

В связи с настоящим изобретением формирование соединений общей формулы (XX) предпочтительно осуществлялись путем опосредованного НАТУ амидного соединения бензойной кислоты общей формулы (II) и аминов общей формулы (X).

В качестве альтернативы, амиды общей формулы (XX) могут быть получены из производных бензойной кислоты общей формулы (II) путем формирования непосредственно в месте его применения соответствующих хлорангидридов и последующей реакции с аминами общей формулы (X).

Формирования непосредственно в месте применения хлорангидридов бензойной кислоты общей формулы (II) может осуществляться, например, с использованием оксалилхлорида или тионилхлорида, оба реагента используются в присутствии каталитического количества N,N-диметилформамида.

(XX)+(IV)→(XIX):

формирование соединений общей формулы (XIX) может осуществляться за счет реакции триазолинов общей формулы (IV) с амидами общей формулы (III) в присутствии основания, такого как карбонат калия. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в качестве органического основания в ацетонитриле при 80°C.

Формирование соединений общей формулы (I) может осуществляться за счет реакции амидов общей формулы (XIX) и спиртов общей формулы (VI) в присутствии основания. Основания, которые могут

осуществлять реакции амидов общей формулы (XIX) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, гидрид натрия, трет-бутанолат натрия, трет-бутанолат калия или карбонат цезия. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение гидрида натрия в качестве органического основания.

Растворители, которые можно применять для реакций амидов общей формулы (XIX) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и N,N-диметилформамид. В связи со способом согласно изобретению было предпочтительным применение N,N-диметилформамида, в качестве растворителя.

Реакционные температуры для реакций амидов общей формулы (XIX) со спиртами общей формулы (VI), являются, например, находящиеся в диапазоне от комнатной температуры до 140°C. В связи со способом изобретения реакцию спиртов общей формулы (VI) с гидридом натрия предпочтительно проводили при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением амидов формулы (XIX) и последующим нагреванием реакционной смеси до 80°C.

Подходящее время реакции для реакции амидов общей формулы (XIX) со спиртами общей формулы (VI) находится в диапазоне от 3 ч до нескольких дней.

Пути синтеза 5

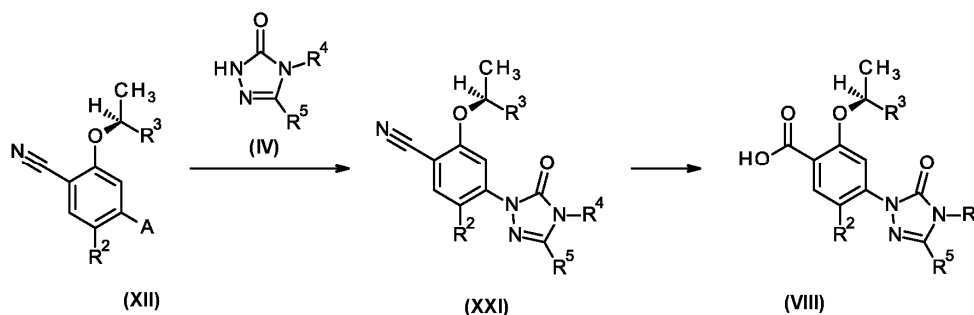


Схема 5. Альтернативный путь для получения соединений общей формулы (VIII) в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные для общей формулы (I) выше, и A представляет собой атом хлора, брома или йода.

Альтернативный синтез соединений формулы (VIII) описан на схеме 5.

Соединения общей формулы (XXI) могут быть получены из галогенидов общей формулы (XII) и из триазолонов общей формулы (IV) с применением металлов переходной группы в качестве катализаторов.

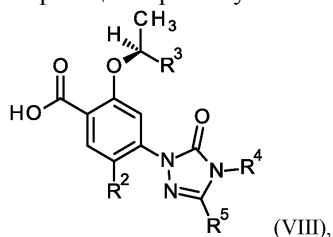
Формирование бензоатов общей формулы (VIII) может осуществляться путем гидролиза нитрилов общей формулы XXI с применением сильных кислот или оснований. В связи со способом изобретения было предпочтительным применение серной кислоты, уксусной кислоты и воды при 120°C.

Синтез соединений общей формулы (XII) и синтез соединений общей формулы (I) соединений общей формулы (VIII) описан выше.

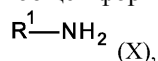
Порядок трансформаций, приведенный в качестве примера в этих схемах, не предусматривает ограничение области применения данного изобретения. В дополнение, до и/или после приведенных в качестве примера трансформаций может осуществляться взаимопревращение любых из заместителей, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . Этими модификациями могут быть такие модификации как введение защитных групп, расщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенизация, металлизирование, замещение или другие реакции известные специалистам. Такие трансформации включают трансформации, которые приносят функциональность, позволяющую дальнейшее взаимопревращение заместителей. Соответствующие защитные группы, а также способы их введения и расщепления хорошо известны специалистам (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, Wiley 1999). Специфические примеры описаны в разделах, следующих далее.

Полученные соединения общей формулы (I), при необходимости, превращают с помощью подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот в их сольваты, соли и/или сольваты солей, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значение, указанное для общей формулы (I), как описано выше.

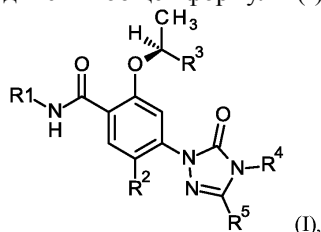
В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение предоставляет способ получения соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, причем указанный способ включает этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (VIII)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (X)

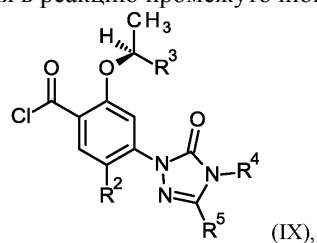


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

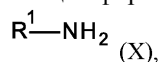


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше.

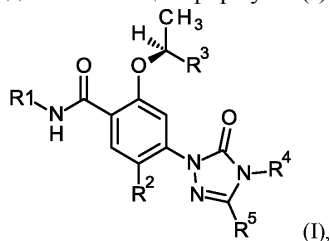
В соответствии с определенными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (IX)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (X)

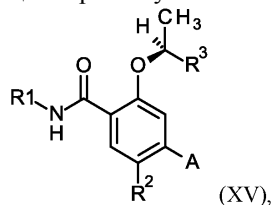


в которой R^1 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

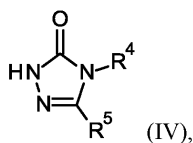


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше.

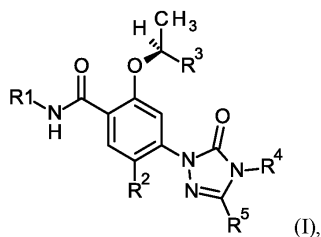
В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XV)



в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, и A представляет собой атом хлора, брома или йода, с соединением общей формулы (IV)

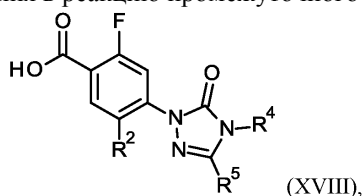


в которой R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

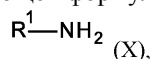


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше.

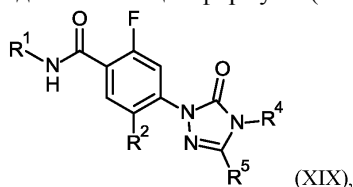
В соответствии с другими вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XVIII)



в которой R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (X)

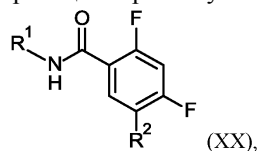


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (XIX)

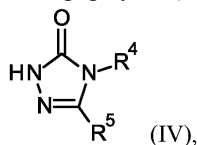


в которой R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, в соответствии с определением выше.

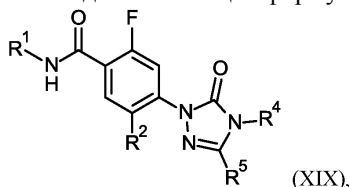
В соответствии с другими вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XX)



в которой R^1 и R^2 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (IV)

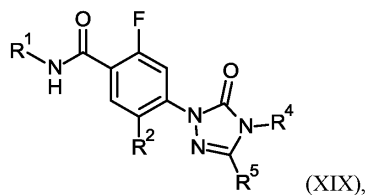


в которой R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (XIX)

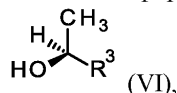


в которой R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше.

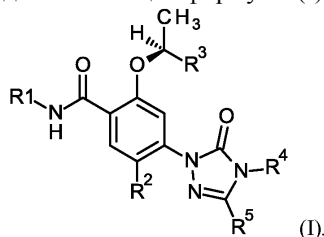
В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XIX)



в которой R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (VI)

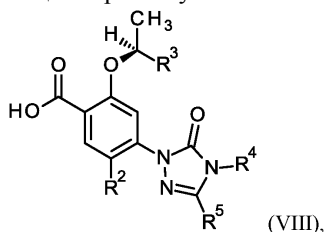


в которой R^3 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

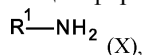


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше.

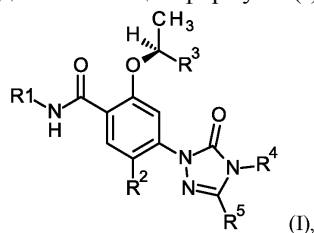
В соответствии с еще одним аспектом изобретения изобретение предоставляет способ получения соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (VIII)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (X)

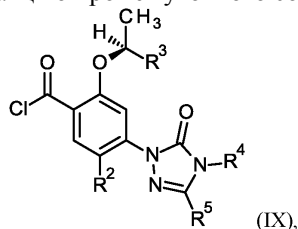


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

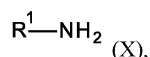


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше, затем, при необходимости, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей с применением подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот.

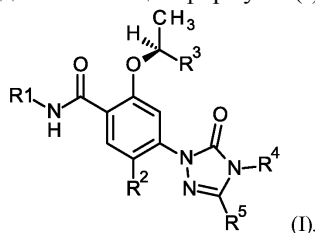
В соответствии с определенными вариантами осуществления изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (IX)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (X)

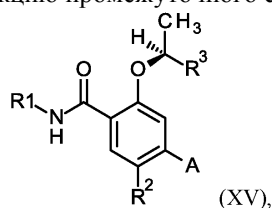


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

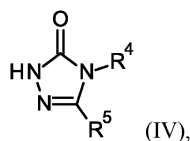


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше, затем, при необходимости, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей с применением подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот.

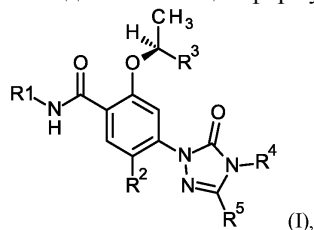
В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанные способы включают этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XV)



в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, и A представляет собой атом хлора, брома или йода, с соединением общей формулы (IV)

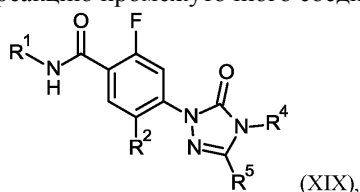


в которой R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

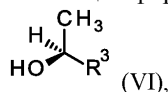


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше, затем, при необходимости, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей с применением подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот.

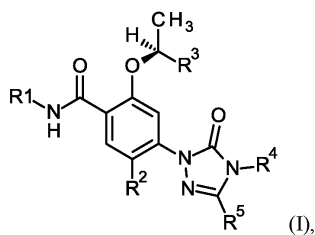
В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего изобретение предоставляет способы получения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, причем указанный способ включает этап обеспечения вступления в реакцию промежуточного соединения общей формулы (XIX)



в которой R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с соединением общей формулы (VI)



в которой R^3 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше, с получением соединения общей формулы (I)

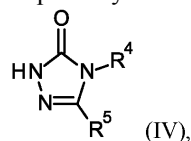


в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения в соответствии с определением выше, затем, при необходимости, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей с применением подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот.

Настоящее изобретение предоставляет способы получения соединений по настоящему изобретению общей формулы (I), при этом указанные способы включают этапы в соответствии с описанием в экспериментальном разделе настоящего документа.

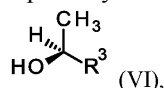
В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение предоставляет промежуточные соединения, которые применимы для получения соединений общей формулы (I), выше.

В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (IV)



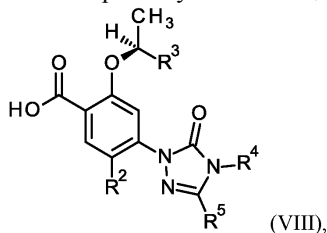
в которой R^4 и R^5 имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.

В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (VI):



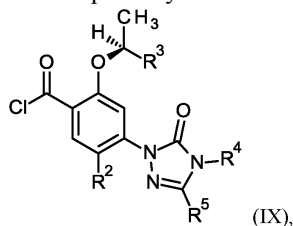
в которой R^3 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) выше.

В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (VIII)



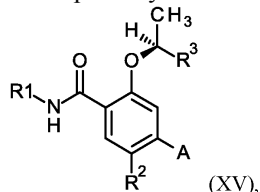
в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.

В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (IX)



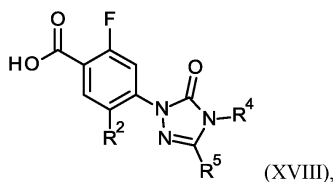
в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.

В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (XV)

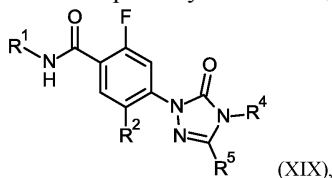


в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, и A представляет собой атом хлора, брома или йода.

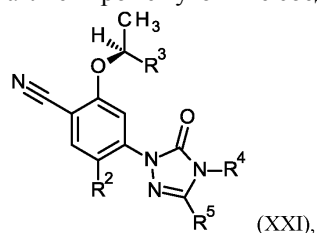
В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (XVIII)



в которой R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.
В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (XIX)

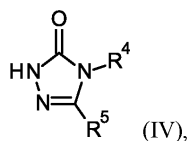


где каждый R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.
В частности, изобретение предоставляет промежуточные соединения общей формулы (XXI)



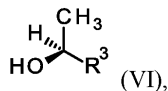
в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше.
В соответствии с еще одним аспектом изобретения настоящее изобретение предоставляет применение указанных промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (IV)



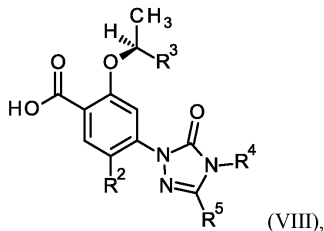
в которой R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (VI)



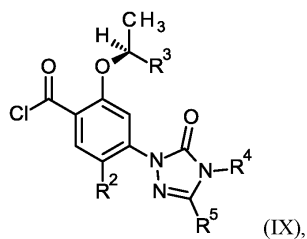
в которой R^3 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (VIII)



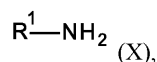
в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (IX)



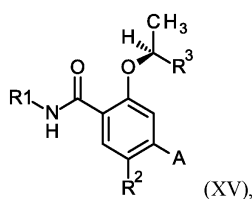
в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (X)



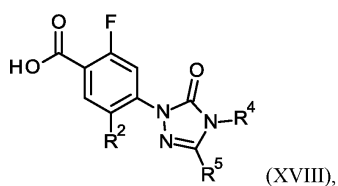
в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (XV)



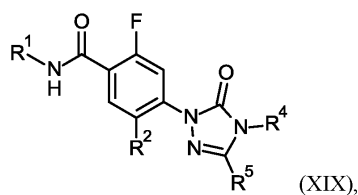
в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, и A представляет собой атом хлора, брома или йода, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (XVIII)



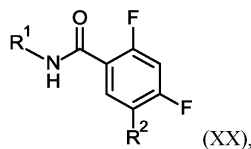
в которой R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (XIX)



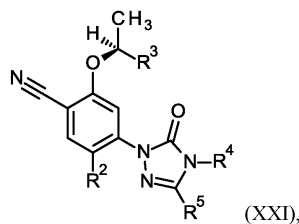
в которой R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (XX)



в которой R^1 и R^2 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, для получения соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше.

В частности, настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (XXI)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, для получения соединения общей формулы (I), в соответствии с определением выше.

Настоящее изобретение предоставляет применение промежуточных соединений общей формулы (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVIII), (XIX) и (XXI), которые раскрыты в разделе "Примеры" ниже по тексту настоящего документа.

Настоящее изобретение предоставляет промежуточных соединений, которые раскрыты в разделе "Примеры" ниже по тексту настоящего документа.

Настоящее изобретение предоставляет промежуточных соединений общей формулы (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVIII), (XIX) и (XXI), которые раскрыты в разделе "Примеры" ниже по тексту настоящего документа.

Настоящее изобретение предоставляет любые подкомбинации в пределах любых вариантов осуществления настоящего изобретения или аспектов настоящего изобретения относительно промежуточных соединений общей формулы (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVIII), (XIX) и (XXI), описанных выше.

Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению могут быть преобразованы в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, в соответствии с описанием в настоящем документе, с использованием любого способа, известного специалистам. Подобным образом, любая соль соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению может быть преобразована в свободное соединение с использованием любого способа, известного специалистам.

Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению неожиданно демонстрируют чрезвычайно полезный фармакологический спектр действия. Соединения по настоящему изобретению удивительно эффективно ингибируют ДГОДГ, и поэтому возможно, что указанные соединения будут применяться для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний, у людей и животных.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для ингибирования активности ДГОДГ. Этот способ включает введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему (включая человека) некоторого эффективного количества соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или фармацевтически приемлемой соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира этого соединения, для лечения гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения является способ ингибирования пролиферации клетки, включающий контактирование клетки с соединением формулы (I).

Гиперпролиферативные заболевания включают, помимо прочего, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ), плотные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, парашитовидной железы и их отдаленные метастазы. Эти заболевания также включают саркомы и гематологические злокачественные новообразования, в том числе лейкозы, лимфомы, множественные миеломы.

Одним из аспектов настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) для лечения рака, соединений формулы (I) для применения при лечении рака, а также способ лечения раковых заболеваний, содержащий введение определенного количества соединения формулы (I).

Примеры рака молочной железы включают, помимо прочего, инфильтративно-протоковую карциному, инвазивный дольковый рак, протоковую карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры опухоли дыхательных путей включают, помимо прочего, включают мелкоклеточную и немелкоклеточную раковую опухоль легких, а также бронхиальную аденому и плевральнолегочную бластому.

Примеры рака мозга включают, помимо прочего, глиому стволовой части мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидного тела.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак простаты и рак яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, помимо прочего, рак анального канала, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, тонкого кишечника и слюнной железы.

Опухоли мочевых путей включают, помимо прочего, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретральный рак и папиллярный рак почки человека.

Рак глаза включает, но может и не включать, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры рака печени включают, помимо прочего, гепатоцеллюлярную карциному (печёчно-клеточный рак, включая фиброламеллярный вариант и другие варианты), холангиокарциному (рак внутрипеченочного желчного протока) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает, помимо прочего, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак клеток Меркеля и немеланоцитарный рак кожи.

Рак головы и шеи включает, помимо прочего, рак гортани, гипофарингеальный рак, рак носоглотки, орофарингеальный рак и рак губ и ротовой полости и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, помимо прочего, СПИД-ассоциированную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), Т-неходжкинскую лимфому (Т-НХЛ), подтипы НХЛ, такие как диффузная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ДВККЛ из активированных В-клеток, лимфома из В-клеток герминативного центра ДВККЛ, double-hit или double-express или лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, кожную Т-клеточную лимфому, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, волосатоклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), лимфома центральной нервной системы, лимфома из малых лимфоцитов и хроническая лимфоцитарная лимфома и синдром Сезари.

Саркомы включают, помимо прочего, саркому мягких тканей, глиосаркому, остеогенную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают, помимо прочего, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, (острый) Т-клеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый моноцитарный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, плазмоклеточный лейкоз, а также миелодиспластический синдром (МДС), который может перерасти в острый миелоидный лейкоз.

Подавление ДГОДГ может также привести к дифференцировке клеток, инициирующих опухоль, при гематологической опухоли и солидном раке, особенно при лейкозах.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения ангиогенных расстройств, включая заболевания, связанные с избыточным и/или патологическим ангиогенезом.

Нарушенная и эктопическая экспрессия факторов ангиогенеза может быть губительной для организма. Некоторые патологические состояния связаны с ненормальным ростом кровеносных сосудов. Такие состояния включают, например, диабетическую ретинопатию, ишемическую окклюзию ветки вены сетчатки и синдром Терри [Aiello et al., New Engl. J. Med., 1994, 331, 1480; Peer et al., Lab. Invest., 1995, 72, 638], возрастная дегенерация макулы (AMD) [Lopez et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855], неоваскулярную глаукому, псориаз, ретролентальную фиброплазию, ангиофибром, воспаления, ревматоидный артрит (РА), рестеноз, внутрисетчаточный рестеноз, рестеноз сосудистых трансплантатов и т.д. Кроме того, повышенное кровоснабжение, связанное с раковыми и неопластическими тканями, стимулирует рост, что приводит к быстрому увеличению опухоли и метастазированию. Более того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли обеспечивает путь спасения для клеток-ренегатов, что стимулирует метастазирование и последующее распространение опухоли. Таким образом, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения могут использоваться для лечения или профилактики любых вышеуказанных ангиогенных заболеваний, например, путем подавления или замедления формирования кровеносных сосудов; путем подавления, блокировки, замедления или снижения и т.д. пролиферации эндотелиальных клеток или клеток других типов, которые участвуют в ангиогенезе, а также путем стимулирования клеточной смерти и апоптоза клеток таких типов.

Еще одним аспектом изобретения является способ борьбы с раком (например, посредством лечения, профилактики и т.д.) у субъекта (например, человека, крысы и т.д.) путем введения эффективного количества по меньшей мере одного соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту может быть назначено лекарственное средство, включающее по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ и/или разбавителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения и/или профилактики гиперпролиферативного расстройства у субъекта может включать введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I). Гиперпролиферативное расстройство может представлять собой, например, рак (типы рака, в соответствии с определением выше, более конкретно лейкоз, лимфому, плотные опухоли, такие как, например, колоректальный рак, рак легкого, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак почки, ещё более конкретно например, острый миелоидный лейкоз, колоректальная карцинома, лейкоз, рак легких, лимфома, множественная миелома, рак яичников, рак поджелудочной железы и почечно-клеточный рак).

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения и/или профилактики гиперпролиферативного расстройства у субъекта может включать введение субъекту эффективного количества

соединения общей формулы (I). Гиперпролиферативное расстройство может представлять собой, например, рак (например, рак легкого, острый миелоидный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), недифференцированный лейкоз (НЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), лимфома, глиобластома, рак предстательной железы или любые другие признаки рака, как определено в данном документе).

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, которым является рак выбранный из острого миелоидного лейкоза, колоректального рака, лейкоза, рака легкого, лимфомы, множественной миеломы, рака яичника, рака поджелудочной железы и почечно-клеточного рака.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, колоректального рака, лейкоза, рака легкого, лимфомы, множественной миеломы, рака яичника, рака поджелудочной железы и почечно-клеточного рака.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, которым является рак выбранный из острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, колоректальный рак, рака желудка, глиосаркомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака легкого, лимфомы, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, почечно-клеточный рак и саркомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы для лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, колоректальный рак, рака желудка, глиосаркомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака легкого, лимфомы, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточный рак и саркомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, которым является рак, выбранный из острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, анапластической крупноклеточной лимфомы, бифенотипического миеломоноцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, рака молочной железы, лимфомы Беркитта, хронического миелоидного лейкоза, колоректальной карциномы, рака желудка, глиосаркомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака легкого, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, почечно-клеточного рака, саркомы и Т-клеточной лимфомы. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, где рак выбран из острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, анапластической крупноклеточной лимфомы, бифенотипического миеломоноцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, рака молочной железы, лимфомы Беркитта, хронического миелоидного лейкоза, колоректальной карциномы, рака желудка, глиосаркомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака легкого, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, почечно-клеточного рака, саркомы и Т-клеточной лимфомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, которым является рак, выбранный из рака легких, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, глиосаркомы, колоректального рака, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, множественной миеломы, лимфомы, рака молочной железы, нейробластомы, рака яичников, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака простаты, почечно-клеточного рака и саркомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, которым является рак выбранный из рака легких, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, глиосаркомы, колоректального рака, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, множественной миеломы, лимфомы, рака молочной железы, нейробластомы, рака яичников, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака простаты, почечно-

клеточного рака и саркомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, которым является рак, выбранный из лейкоза, лимфомы, саркомы и плотные опухоли.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из лейкоза, лимфомы, саркомы и плотные опухоли.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы для применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака и способов лечения рака, которым является рак, выбранный из колоректального рака, лейкоза и лимфомы. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из колоректального рака, лейкоза и лимфомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака и способов лечения рака, которым является рак, выбранный из колоректального рака, лейкоза и лимфомы. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из колоректального рака, лейкоза и лимфомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака и способов для одного или более типов рака и способов лечения одного или более типов рака, рак выбран из ОЛЛ, ОМЛ, ОПЛ, ХММЛ, ДВККЛ, МДС, МКЛ, Т-НХЛ, колоректального рака, меланомы и рака яичников.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I) или фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, где рак выбран из ОЛЛ, ОМЛ, ОПЛ, ХММЛ, ДВККЛ, МДС, МКЛ, Т-НХЛ, колоректального рака, меланомы и рака яичников.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет применения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения или его фармацевтически пригодной соли, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира для лечения рака, где рак выбран из указанного выше промежуточного соединения.

Лейкозы включают, помимо прочего, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый Т-клеточный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, и миелодиспластический синдром (МДС), которые могут перерасти в острый миелоидный лейкоз, лимфомы, включающие, помимо прочего, СПИД-ассоциированную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), Т-неходжкинскую лимфому (Т-НХЛ), подтипы НХЛ, такие как диффузная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ДВККЛ из активированных В-клеток, лимфома из В-клеток герминативного центра ДВККЛ, double-hit или double-express или лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, кожную Т-клеточную лимфому, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, волосатоклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), лимфома центральной нервной системы, лимфома из малых лимфоцитов и хроническая лимфоцитарная лимфома;

Саркомы, включающие, помимо прочего, саркому мягких тканей, глиосаркому, остеогенную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, лимфосаркому и рабдомиосаркому и плотные опухоли, включающие, помимо прочего, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, глиосаркому, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак легких, множественную миелому, нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, почечно-клеточный рак и саркому. В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, содержащие введение соединения общей формулы (I), где рак выбран из указанного выше промежуточного соединения, лейкозов, включающих, помимо прочего, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый Т-клеточный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз и миелодиспластический синдром (МДС), которые могут перерасти в острый миелоидный лейкоз, лимфом, включающих, помимо прочего, СПИД-ассоциированную лимфому, храни-

ческую лимфоцитарную лимфому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), Т-неходжкинскую лимфому (Т-НХЛ), подтипы НХЛ, такие как диффузная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ДВККЛ из активированных В-клеток, лимфома из В-клеток герминативного центра ДВККЛ, double-hit или double-express или лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, кожную Т-клеточную лимфому, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, волосатоклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), лимфома центральной нервной системы, лимфома из малых лимфоцитов и хроническая лимфоцитарная лимфома; сарком включающих, помимо прочего, саркому мягких тканей, глиосаркому, остеогенную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, лимфосаркому и рабдомиосаркому, и плотных опухолей, включающих, помимо прочего, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, глиосаркому, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак легких, множественную миелому, нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, почечно-клеточный рак и саркому.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретения предоставляет способ для подавления пролиферации или жизнеспособности клеток в раковой клетке, причем способ включает контактирование клетки с любым соединением любой формулы изобретения, аспект или вариант осуществления, описанный в настоящем документе, тем самым ингибируя пролиферацию или жизнеспособность клеток.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для подавления ферментативной активности дигидрооротат дегидрогеназы (ДГОДГ), включающий контактирование ДГОДГ с любым соединением любой формулы изобретения, аспект или вариант осуществления, раскрытого в настоящем документе, тем самым ингибируя ферментативную активность ДГОДГ.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для лечения лимфомы у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества любого соединения любой формулы изобретения, аспект или вариант осуществления, раскрытого в настоящем документе, для лечения лимфомы.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для лечения лимфомы у субъекта, упомянутый выше, причем лимфома выбрана из группы СПИД-ассоциированной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, неходжкинской лимфомы (НХЛ), Т-неходжкинской лимфомы (Т-НХЛ), подтипов НХЛ, таких как диффузная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ДВККЛ из активированных В-клеток, лимфома из В-клеток герминативного центра ДВККЛ, double-hit или double-express или лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома, кожную Т-клеточную лимфому, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, волосатоклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, мантийноклеточная лимфома (МКЛ), лимфома центральной нервной системы, лимфома из малых лимфоцитов и хроническая лимфоцитарная лимфома.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для лечения лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества любого соединения любой формулы изобретения, аспект или вариант осуществления, раскрытого в настоящем документе, для лечения лейкоза.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для лечения лейкоза у субъекта, упомянутый выше, причем лейкоз выбран из группы острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, (острого) Т-клеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого моноцитарного лейкоза (ОМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), бифенотипического миеломоноцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), крупнозернистого лимфоцитарного лейкоза, плазмоклеточного лейкоза, а также миелодиспластического синдрома (МДС), который может перерасти в острый миелоидный лейкоз.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способ для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с воспалением, нарушением обмена веществ, инфекцией или иммунным заболеванием или состоянием, путем введения субъекту, имеющему такое состояние или заболевание, терапевтически эффективного количества соединения или композиции по изобретению.

В дополнительных вариантах осуществления заболевания или состояния людей или других видов, включая хронические заболевания, можно лечить или предотвращать путем подавления ДГОДГ. Эти заболевания или состояния включают: (1) воспалительные или аллергические заболевания, такие как общая анафилактическая реакция и реакция гиперчувствительности, лекарственные аллергии, аллергии на укусы насекомых и пищевые аллергии, (2) воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона, язвенный колит, илеит и энтерит, (3) вагинит, (4) псориаз и воспалительные дерматозы, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит и крапивница, (5) васкулит, (6) спондилоартропатии, (7) склеродермия, (8) астма и респираторные аллергические заболевания, такие как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, гиперчувствительные заболевания легких и т.п., и (9) аутоиммунные заболевания, такие как артрит (включая ревматоидный и псориатический), системная красная волчанка, диабет I типа, гломерулонефрит и т.п., (10) оттор-

жение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и болезнь трансплантат против хозяина), (11) другие заболевания, при которых нежелательные воспалительные реакции должны подавляться, например атеросклероз, миозит, неврологические расстройства, такие как инсульт, ишемическая реперфузионная травма, черепно-мозговая травма и травма головы, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Паркинсона), рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, энцефалит, менингит, остеопороз, подагра, гепатит, нефрит, заболевание желчного пузыря, сепсис, саркоидоз, конъюнктивит, отит, хроническая обструктивная болезнь легких, синусит и синдром Бехчета, и (12) иммунные заболевания или состояния.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способы для лечения или предотвращения вирусных инфекций у субъекта, включающие введение субъекту, имеющему или подверженному риску развития вирусной инфекции, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет способы для лечения или предотвращения малярии, включающие введение субъекту, имеющему или подверженному риску развития малярии, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

Эти заболевания типичны для людей, однако также существуют у других млекопитающих со схожей этиологией, и лечение этих заболеваний может осуществляться путем введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Если указано "предотвращение или лечение" или "терапия или профилактика" или тому подобное, предпочтение отдается лечению.

Термин "лечение" или "терапия" используется по тексту настоящего документа в обычном значении, т.е. означает помощь или уход за человеком с целью смягчения, снятия симптомов, облегчения, улучшения патологического состояния, борьбы с патологическим состоянием, вызванным заболеванием или расстройством, таким как, например, карцинома.

Соединения по настоящему изобретению могут, в частности, использоваться для терапии и предотвращения (т.е. профилактики) роста опухолей и метастаз, особенно, плотных опухолей при любых показаниях и на любых стадиях как с приемом препарата, предшествующим росту опухоли, так и без него.

Как правило, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых веществ в сочетании с соединением или фармацевтической композицией по настоящему изобретению:

- 1) обеспечит более высокую эффективность снижения роста опухоли или даже уничтожение опухоли по сравнению с приемом каждого вещества в отдельности,
- 2) позволит принимать меньшие количества химиотерапевтических средств,
- 3) позволит назначать химиотерапевтическое лечение, хорошо переносимое пациентом и имеющее меньшее количество вредных лекарственных осложнений, наблюдаемых при химиотерапии одним веществом и при некоторых других комбинированных видах терапии,
- 4) позволит лечить более широкий спектр различных типов рака у млекопитающих, особенно у человека,
- 5) повысит процент положительного клинического ответа среди прошедших лечение пациентов,
- 6) увеличит время выживания среди прошедших лечение пациентов по сравнению со стандартными химиотерапиями,
- 7) продлит время развития опухоли, и/или
- 8) обеспечит эффективность и переносимость, по крайней мере, на том же уровне, что и вещества, используемые отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых средств вызывают антагонистический эффект.

Кроме того, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения также можно применять в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения т.е. перед тем как клетка будет подвержена действию радиации, на клетку воздействуют соединением по настоящему изобретению для стимуляции апоптоза и для того, чтобы она была более чувствительна к повреждению ДНК по сравнению с тем, как если бы на нее не воздействовали соединением по настоящему изобретению. Согласно одному аспекту изобретения клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением общей формулы (I) настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет способ убийства клетки, причем на клетку воздействуют одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению в комбинации с обычной радиотерапией.

Настоящее изобретение предоставляет способ, при котором клетки становятся более подвержены апоптозу, причем на клетку воздействуют одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения перед тем, как на клетки будет оказано воздействие, вызывающее или индуцирующее клеточную смерть. Согласно одному аспекту изобретения, после того, как клетка была обработана одним или несколькими соединениями общей формулы (I) по настоящему изобретению, на клетку воздействуют по меньшей мере одним соединением или с использованием по меньшей мере одного способа или комбинацией соединений или способов, для повреждения ДНК с целью подавления нормально-

го функционирования клетки или с целью убийства клетки.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения рака, включающему контактирование клетки по меньшей мере с одним агентом, повреждающим ДНК и соединением по изобретению, таким образом, лечащим рак. В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения, агент, повреждающий ДНК контактирует с клеткой до, во время или одновременно с соединением по изобретению. В еще одном варианте осуществления изобретения контактирование клетки с одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения сенсибилизирует клетку к апоптозу.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения клетку убивают путем воздействием по меньшей мере одного агента, повреждающего ДНК, т.е. после того как клетка была обработана одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения для того, чтобы сделать ее более подверженной апоптозу, на клетку воздействуют по меньшей мере одним агентом, повреждающим ДНК. Агенты, повреждающие ДНК, используемые в настоящем изобретении включают, помимо прочего, химиотерапевтические средства (например, цисплатин), ионизирующую радиацию (рентгеновское излучение, ультрафиолетовая радиация), канцерогенные вещества и мутагенные агенты.

В других вариантах осуществления изобретения клетку убивают путем воздействием по меньшей мере одного способа, способного вызвать или индуцировать повреждение ДНК. Такие способы включают, помимо прочего, активацию сигнального пути клетки, в результате которой происходит повреждение ДНК, подавление сигнального пути клетки, в результате которого происходит повреждение ДНК, и индуцирование биологических изменений в клетке, причем в результате происходит повреждение ДНК. В качестве примера, не ограничивающего объем изобретения, может подавляться путь репарации ДНК в клетке, таким образом предотвращая репарацию повреждений ДНК, что приводит к чрезмерной аккумуляции повреждений ДНК в клетке.

В еще одном из аспектов настоящего изобретения соединение общей формулы (I) по настоящему изобретению применяют к клетке до начала воздействия радиацией или до начала применения другого способа индуцирования повреждения ДНК.

Таким образом, в других способах осуществления изобретения изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) до, во время или одновременно с воздействием на субъекта облучением и/или введение агента, повреждающего ДНК.

В еще одном из аспектов настоящего изобретения соединение общей формулы (I) настоящего изобретения применяют к клетке непосредственно одновременно с воздействием радиации или одновременно с применением другого способа индуцирования повреждения ДНК.

В еще одном из аспектов настоящего изобретения соединение общей формулы (I) по настоящему изобретению применяют к клетке непосредственно после начала воздействия радиацией или после начала применения другого способа индуцирования повреждения ДНК.

Еще один из аспектов настоящего изобретения относится к клетке *in vitro*. Еще один из вариантов осуществления изобретения настоящего изобретения относится к клетке *in vivo*.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для использования при лечении или профилактике заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для использования при лечении или профилактике заболеваний, в частности воспалительных заболеваний.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, для использования при лечении или профилактике заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака.

Фармацевтическая активность соединений по настоящему изобретению может объясняться их активностью в качестве ингибиторов ДГОДГ.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет применение соедине-

ний общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний, более конкретно, рака.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемая соль, или их смесь для приготовления лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемая соль, или их смесь для приготовления фармацевтических композиций, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний.

В соответствии с еще одним аспектом, изобретение предоставляет применение соединений общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемая соль, или их смесь для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных и/или воспалительных заболеваний, включающих введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемой соли, или их смеси.

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных заболеваний, в частности доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний, более конкретно, рака, включающих введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соли, в частности их фармацевтически приемлемая соли, или их смеси.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, в частности лекарственное средство, содержащие соединение общей формулы (I), в соответствии с описанием выше, или их соль, в частности их фармацевтически применимую соль, или смесь, и одно или несколько вспомогательных веществ, в частности, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Для приготовления таких фармацевтических композиций в соответствующих формах дозирования могут использоваться стандартные процедуры.

Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, в частности лекарственное средство, которое содержат по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и, обычно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также к применению таких композиций для вышеуказанных целей.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь системное и/или местное действие. Для данных целей они могут применяться с использованием соответствующих способов введения, например, перорально, парентерально, пульмонально (ингаляция), назально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, вагинально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в таких формах для применения, которые соответствуют этим способам введения препарата.

Для перорального введения пригодны формы для применения в соответствии с известным уровнем техники, при использовании которых соединения по настоящему изобретению высвобождаются быстро и/или согласно модифицированной кинетике, например таблетки (с покрытием или без, например, с энтеросолюбильным покрытием или с покрытием, которое практически не растворимо, или которое растворяется с задержкой и контролирует высвобождение соединения по настоящему изобретению), быстрорастворимые во рту таблетки, или капсулы, покрытые пленочной оболочкой, лиофилизаты, покрытые пленочной оболочкой, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, покрытые сахарной оболочкой, гранулы, драже, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Соединения согласно изобретению могут использоваться в лекарственных формах в кристаллической, и/или аморфной форме, и/или в виде раствора.

Парентеральное введение может осуществляться без этапа всасывания (например, внутривенное введение, внутриартериальное введение, интракардиальное введение, интраспинальное введение или эндолумбальное введение) или может включать всасывание (например, внутримышечное, подкожное,

внутрикожное, чрескожное или интраперитонеальное введение). Формами, пригодными для парентерального введения, являются, помимо прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами форм, пригодных для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляций (помимо прочего, порошковые ингаляторы, аэрозольные ингаляторы), назальные капли, растворы или спреи, таблетки, капсулы, капсулы-имплантаты, капсулы, покрытые пленочной оболочкой, для лингвального, сублингвального или буккального применения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, вставки в глаза, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывки ушей, ушные тампоны, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пастообразные составы, пены, пылевидные порошки, импланты или стенты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в перечисленные формы для применения. Это может происходить известными способами, путем смешивания с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, помимо прочего, следующие вещества:

наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (например, Di-Cafos®)),

мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстного воска, ланолин, мазь-эмульсия, полиэтиленгликоли),

основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, среднецепочечные триглицериды, жирные масла, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, дисперсанты или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры жирных кислот сорбита (такие как, например, Span®), сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилсorbitана (такие как, например, Tween®), глицериды жирных кислот полиоксиэтилена (такие как, например, Cremophor®), сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилена, простые эфиры жирных кислот полиоксиэтилена, сложные эфиры жирных кислот глицерина, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®),

буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметанол, триэтанолмин),

изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),

адсорбенты (например, тонко диспергированная двуокись кремния),

агенты, повышающие вязкость, гелеобразующие вещества, загустители и/или связывающие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),

разрыхлители (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза натрия, натрия крахмалгликолят (например, Explotab®), структурированный поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия (например, AcDiSol®)),

регуляторы потока, лубриканты, вещества, обеспечивающее скольжение и средства, способствующие разьему пресс-формы (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, тонкодисперсная окись кремния (например, Aerosil®)),

материалы для нанесения покрытия (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для образования пленок или диффузионных мембран, быстрорастворимых или согласно модифицированной кинетике (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

материалы для изготовления капсул (например желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры, (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

усилители всасывания,

стабилизаторы, (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбинат натрия, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, хлоргексидин ацетат, бензоат натрия),

красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

ароматизаторы, подсластители, вещества, исправляющие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и, обычно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также к применению такой композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора дигидрооротат дегидрогеназы (ДГОДГ), содержащая соединение общей формулы (I) по изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение предоставляет фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики гиперпролиферативного расстройства, прежде всего рака.

В частности, изобретение предоставляет фармацевтические комбинации, которые содержат один или более первых активных фармацевтических ингредиентов, в частности соединения общей формулы (I) в соответствии с определением выше, и

один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, в частности противоопухолевые средства.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и может представлять фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или составный комплект.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и обозначает комбинацию, в которой, например, указанный первый активный фармацевтический ингредиент, например одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в виде монопрепарата. В качестве одного из примеров "фиксированной комбинации" можно привести фармацевтическую композицию, где первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в виде препаративной формы. В качестве еще одного примера "фиксированной комбинации" можно привести фармацевтическую композицию, где первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в одной единичной лекарственной форме, при этом они не являются смесью.

Термин "нефиксированная комбинация" или "составный комплект" в настоящем изобретении используется в значении, известном специалистам в данной области, и обозначает комбинацию, в которой первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют в более чем в одной лекарственной форме. В качестве одного примера нефиксированной комбинации или составного комплекта можно привести комбинацию, в которой первый активный фармацевтический ингредиент и второй активный фармацевтический ингредиент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или составного комплекта могут вводиться отдельно, по очереди, одновременно, а также последовательно в определенном одновременном или хронологическом порядке.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в виде отдельного фармацевтического препарата или в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами, при условии, что комбинация этих веществ не приводит к появлению негативных эффектов, делающих применение такой комбинации невозможным. Настоящее изобретение также предоставляет такие фармацевтические комбинации. Например, соединения по настоящему изобретению могут комбинироваться с известными противораковыми веществами.

Примеры противораковых веществ включают

131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол, дитиолетион, анетумаб, равтансин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азациитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилесомаб, белинонстат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрин, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб, ветодин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, кальций фолиат, кальций левофолиат, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карбокун, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, цельмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, копанлизин, кризантаспаза, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбэпоэтин α , дабрафениб, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин, дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалак-

титол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласенрон, доксифлуридин, доксорубин, доксорубин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколо-маб, эллетиний ацетат, элотузамаб, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубин, эпителиостанол, эпоэтин α , эпоэтин β , эпоэтин ζ , эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомерпазол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимул, эксместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флюоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фозапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота меглумин, га-доверсетамид, гадокетическая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкарпидаза, глутоксим, ГМКСФ, гозерелин, гранизетрон, колониестимулирующий фактор гранулоци-тов, гистамин дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, семена I-125, ланзопазол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импро-сульфан, индизетрон, инкадроновая кислота, ингенол метабулат, интерферон α , интерферон β , интерфе-рон γ , иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопазол, лапатиниб, иазохоллин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лен-тинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрий, лизурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитио-стан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксалин, метил аминоклевулинат, метилпреднизо-лон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидабол, морфин гидрохлорид, морфин сульфат, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумбепентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб нитрак-рин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, омацетаксин мепесукцинат, омепра-зол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогам-цин, терапия геном p53, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, семя палладий-103, палоносетрон, па-мидроновая кислота, панитумумаб, панобинолат, пантопазол, пазопаниб, пегаспаргаза, PEG-эпоэтин β (метокси PEG-эпоэтин β), пембролизумаб, пэгфилграстим, пегинтерферон α -2b, пеметрексед, пентазо-цин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пира-рубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглузам, полиэстрадиол фосфат, поливинилпирро-лидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, порфирин натрия, пралатрексат, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамазетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбу-риказа, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, лексидронам самария (153Sm), саргра-мостим, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрепрозонин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лахерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб мег-пентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темо-золомид, темсиолимул, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиро-тропин α , тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектидин, траметиниб, тра-мадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, тресульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трило-стан, трипторелин, траметиниб, трифосфамид, тромбопоэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валру-бицин, вандетаниб, вапреотидин, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлюнин, вино-релбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, иттрий-90 стеклянный микрошар, циностатин, циностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубин.

Эффективная доза соединений настоящего изобретения, необходимая для лечения каждого из ука-занных показаний, может быть без труда определена на основе стандартных лабораторных методов для оценки соединений, использующихся для лечения гиперпролиферативных и/или воспалительных заболе-ваний, стандартных испытаний на токсичность и стандартных фармакологических анализов для опреде-ления лечения вышеуказанных патологических состояний у млекопитающих, а также на основе сравне-ния результатов этих испытаний и анализов с результатами действия известных активных ингредиентов или лекарственных средств, используемых для лечения таких патологических состояний. Количество активного ингредиента, которое необходимо ввести при лечении одного из этих заболеваний, может ва-рьироваться в широких пределах в зависимости от конкретного соединения и употребляемой единицы дозирования, способа введения, периода лечения, возраста и пола пациента, а также природы и степени патологического состояния.

Общее количество активного ингредиента, которое необходимо принять, будет в основном варьи-роваться от приблизительно, 0,001 мг/кг до, приблизительно, 200 мг/кг массы тела в день, предпочти-тельно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в день. Клинически приме-нимые схемы введения препарата могут варьироваться от приема 1-3 раза в день до приема раз в четыре недели. Кроме того, для того чтобы обеспечить улучшенный общий баланс между фармакологическим

эффектом препарата и переносимостью пациента, может быть целесообразно предусмотреть период "лекарственных каникул", то есть определенный период, когда введение препарата пациенту временно прекращается. Единица дозирования может содержать от приблизительно, 0,5 мг до, приблизительно 1500 мг (например, от 0,5 до 5 мг, от 5 до 50 мг, от 50 до 500 мг, от 500 до 1500 мг и т.д.) активного ингредиента и может приниматься один или более раз в день или реже, чем один раз в день. Дневная доза для введения в виде инъекций, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также использование методов инфузионной терапии, в среднем, предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при ректальном введении в среднем предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при вагинальном введении в среднем предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при местном применении, в среднем, предпочтительно составит 0,1-200 мг от одного до четырех раз в день. Концентрация при трансдермальном введении предпочтительно должна быть такова, чтобы дневная доза оставалась в пределах 0,01-200 мг/кг. Дневная доза при ингаляторном введении в среднем предпочтительно составит 0,01-100 мг/кг общей массы тела.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения общее количество активного ингредиента, которое необходимо принять, будет в основном варьироваться от приблизительно, 0,001 мг/кг до, приблизительно 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно, 0,01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в день. Клинически применимые схемы введения препарата могут варьироваться от приема 1-3 раза в день до приема раз в четыре недели. Кроме того, для того чтобы обеспечить улучшенный общий баланс между фармакологическим эффектом препарата и переносимостью пациента, может быть целесообразно предусмотреть период "лекарственных каникул", то есть определенный период, когда введение препарата пациенту временно прекращается. Единица дозирования может содержать от приблизительно, 0,5 мг до, приблизительно 1500 мг активного ингредиента и может приниматься один или более раз в день или реже, чем один раз в день.

Конечно, конкретные схемы приема лекарственных средств в начале и в ходе лечения для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести патологического состояния, которые устанавливает лечащий врач, ставящий диагноз, а также в зависимости от активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени приема, способа применения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств и других подобных факторов. Нужный способ лечения и количество доз соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или состава, содержащего такие соединения, могут быть установлены специалистами в данной области посредством стандартных медицинских тестов.

Экспериментальный раздел

Формы пиков ЯМР приводятся в соответствии с тем, как они присутствуют в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не учитывались.

Данные ^1H -ЯМР выбранных примеров приведены в форме перечней пиков ^1H -ЯМР. Для каждого пика сигнала приводится значение δ в м.д., затем следует интенсивность сигнала в круглых скобках. Пары значение δ -интенсивность сигнала из различных пиков разделяются запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается по следующей общей форме: δ_1 (интенсивность $_1$), δ_2 (интенсивность $_2$), ..., δ_i (интенсивность $_i$), ..., δ_n (интенсивность $_n$).

Интенсивность острых сигналов взаимосвязана с высотой (в см) сигналов в отпечатанном спектре ЯМР. При сравнении с другими сигналами такие данные могут быть соотнесены с действительными отношениями интенсивности сигнала. В случае широких сигналов показывается более одного пика или центр сигнала вместе с относительной интенсивностью в сравнении с наиболее интенсивным сигналом, показанным в спектре. Перечень пиков ^1H -ЯМР аналогичен классическому считыванию ^1H -ЯМР и, таким образом, обычно содержит все пики, которые перечисляются в классической интерпретации ЯМР. Более того, по аналогии с классическими выводами данных ^1H -ЯМР, перечни пиков могут показывать сигналы растворителя, сигналы полученные от стереоизомеров целевых соединений (которые также являются предметом настоящего изобретения), и/или пики примесей. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно показываются с более низкой интенсивностью по сравнению с пиками целевых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для определенного процесса производства, и, следовательно, их пики могут помочь определить правильность воспроизведения нашего процесса производства на основе "особенностей состава побочных продуктов". Специалист, рассчитывающий пики целевых соединений известными методами (MestreC, ACD-симуляция, а также с использованием определенных эмпирически ожидаемых значений), может выделить пики целевых соединений, при необходимости, с использованием дополнительных фильтров интенсивности. Такое выделение пиков аналогично выбору соответствующих пиков при классической ^1H -ЯМР интерпретации. Более подробная информация по описанию данных ЯМР с перечнем пиков приведена в публикации "Перечисление данных по перечням пиков ЯМР в патентных заявках" в базе данных Research Disclosure Database, 605005, 2014, 01 августа 2014 г., или <http://www.researchdisclosure.com/>

searching-disclosures. При стандартной процедуре выбора пиков в соответствии с описанием в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "минимальная высота" ("MinimumHeight") может регулироваться в диапазоне 1-4%. В зависимости от химической структуры и/или концентрации исследуемого соединения, может быть целесообразно установить для параметра "MinimumHeight" значение <1%.

Химические наименования генерировались с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо наименований, созданных с помощью ACD/Name, использовались общепринятые наименования коммерчески доступных реагентов.

В следующей табл. 1 приведены сокращения, не объясненные по тексту документа, которые используются в настоящем параграфе и в разделе и "Примеры". Другие аббревиатуры используются в обычных значениях, известных специалистам.

Таблица 1. Сокращения

Сокращение	Значение
вод.	водный
АЦН	ацетонитрил
ш.с.	широкий сигнал (сигнал ¹ H-ЯМР)
кат.	каталитический
КДИ	1,1'-карбонилдимидазол
ХИ	химическая ионизация
конц.	концентрированный
д	дублет
ДМД	диодно-матричный детектор
ДХМ	дихлорметан
дд	двойной дуплет
ддд	тройной дуплет
DIPEA	диизопропилэтиламин
ДМАП	4-диметиламинопиридин
ДМФ	N,N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент
ЭРИ	электрораспылительная ионизация (ЭР)
ч.	час(ы)
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
НВТУ	(о-бензотриазол-10-ил)-N,N',N'-

	тетраметилуроний гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ
LC-MS	жидкостная хромо масс-спектрометрия, ЖХ-МС
м	мультиплет
мин.	минута (минуты)
MeOH	метанол
Тпл	температура плавления
MS	масс-спектрометрия, МС
NMR	ЯМР, ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, химические сдвиги (δ): в м.д. Химические сдвиги корректировались путем настройки сигнала ДМСО на 2,50 м.д., если не указано иное.
МТП	микротитрационный планшет
кв	квартет
квин	квинтет
комн. темп.	комнатная температура
Rt	продолжительность обработки (измерена путем ВЭЖХ или СВЭЖХ) в минутах
с	синглет
скст	секстет
спт	септет
т	триплет
дт	двойной дуплет
THF	ТФГ, тетрагидрофуран
TLC	ТСХ тонкослойная хроматография
UPLC	СВЭЖХ сверхпроизводительная жидкостная хроматография

Другие аббревиатуры используют в обычных значениях, известных специалистам.

Различные аспекты и варианты осуществления изобретения, описанные в этой заявке, поясняются следующими примерами, при этом не подразумевается, что указанные примеры каким-либо образом ограничивают объем изобретения.

Примеры тестовых экспериментов, описанные в настоящем документе, служат исключительно для пояснения; объем изобретения не ограничен приведенными примерами.

Экспериментальный раздел - общая часть.

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены известными способами, известными специалистам.

Для соединений и промежуточных продуктов, полученных способами настоящего изобретения, может потребоваться очистка. Специалисту в данной области хорошо известны способы очищения органических соединений; для одного и того же соединения может существовать несколько способов очищения. В некоторых случаях очищение может быть не обязательным. В некоторых случаях соединения могут очищаться путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси можно удалить путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например, заполненных картриджей с силикагелем, например, картриджей Biotage SNAP KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с подходящей системой автоочистки Biotage (SP4® или Isolera One®) и элюентами, такими как, например, градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Уотерса, снабженного детектором на диодной матрице и/или спектрометра для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в сочетании с подходящей заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими, например, как градиенты воды или ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор

аммиака.

В некоторых случаях в результате применения вышеописанных способов очистки могут быть получены соединения настоящего изобретения, обладающие в достаточной степени основной или кислотной функциональностью в виде соли; в частности, в качестве примера соединения настоящего изобретения, которое имеет в достаточной степени основную функциональность, можно привести трифторацетат или формиат, например, или, в частности, в качестве примера соединения настоящего изобретения, которое имеет в достаточной степени кислотную функциональность, можно привести соль аммония. Соль такого типа может быть трансформирована в свободное основание или в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту, или может использоваться в последующих биологических анализах в виде соли. Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут использоваться в биологических анализах по количественному определению специфической биологической активности и в иных формах, помимо той специфической формы (например, соль, свободное основание и т.д.), которая выделена и описана в настоящем документе.

Стандартные процессы СВЭЖХ-МС.

Аналитическая СВЭЖХ-МС была выполнена следующим образом: массы (m/z) определяли методом электрораспыления (ЭРИ) в положительном режиме, если особо не указано, что использовали отрицательный режим (ЭРИ-).

Метод А (ВЭЖХ-МС).

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм; элюент А: вода + 0,1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1,6 мин 1-99% В, 1,6-2,0 мин 99% В; расход 0,8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

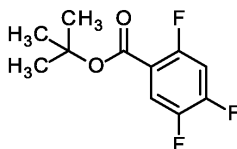
Метод В (ВЭЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм; элюент А: вода + 0,2 об.% водный аммоний (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1,6 мин. 1-99% В, 1,6-2,0 мин 99% В; расход 0,8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Экспериментальный раздел - промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1.

трет-Бутил 2,4,5-трифторбензоат



К перемешиваемому раствору 2,4,5-трифторбензойной кислоты (28,4 г, 161 ммоль, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (806 мл, 0,20 моль/л) последовательно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (70,4 г, 323 ммоль, 2,00 экв.) и ДМАП (1,97 г, 16,1 ммоль, 0,10 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 30°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили этилацетатом и промыли водной 1,0М соляной кислотой (2×), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×), соляной раствором (2×), сушили (сульфат натрия) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат) с выходом целевого продукта (27,4 г, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.58 (s, 9H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.71 (ddd, 1H).

Триазолоновые промежуточные соединения (IV).

Триазолы были получены коммерчески или синтезированы в соответствии с литературой, если не указано ниже.

Следующие промежуточные соединения могут быть синтезированы в соответствии с процессами, описанными в *Chemische Berichte* (1969), 102(3), 755-66: 3-хлор-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3-этил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.

Следующие промежуточные соединения были ранее описаны в *Chimica acta Turcica* (1975), том 2, выпуск 3, стр. 113: 4-метил-3-пропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3-этил-4-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.

Следующие промежуточные соединения могут быть синтезированы в соответствии с процессами, описанными в EP0422469A2 (номера примеров относятся к исходной публикации): 4-изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-5), 3-циклопропил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-33), 3-циклопропил-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-34), 4-циклопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-18), 4-циклопропил-3-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-24), 3-изопропил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-13), 4-циклопентил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-46), 3-циклобутил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3-трет-бутил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 4-циклопропилметил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3,4-диэтил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3-циклопентил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 4-бутан-2-ил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, 3-бутан-2-ил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.

Следующие промежуточные соединения могут быть синтезированы в соответствии с процессами, описанными в DE3709574A1: 3-диметиламино-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример IV-1), 3-[этил(метил)амино]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он.

4-Метил-3-метилсульфанил-1H-1,2,4-триазол-5-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в US 4098896.

4-Метил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в US 5508420.

4-Метил-3-метиламино-1H-1,2,4-триазол-5-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в DE 3916208.

Следующие промежуточные соединения могут быть синтезированы в соответствии с процессами, описанными в DE 3934081: 3-метил-4-пропил-1H-1,2,4-триазол-5-он, 4-циклопентил-1H-1,2,4-триазол-5-он.

Следующие промежуточные соединения могут быть синтезированы в соответствии с процессами, описанными в EP 507171/DE 4110795: 4-циклопропил-3-метокси-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-5), 4-метил-3-фенокси-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он (пример II-3).

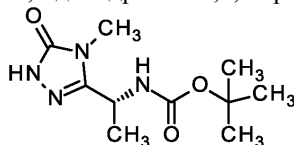
3-Хлор-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в EP 0425948/DE 3936622.

4-Этил-3-метилсульфанил-1H-1,2,4-триазол-5-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в EP 431291/DE 3936623.

4-Этил-3-изопропокси-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он может быть синтезирован в соответствии с процессами, описанными в EP 703224/DE 4433968.

Промежуточное соединение 2.

трет-Бутил [(1R)-1-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]карбамат

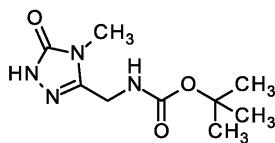


Метил N-(трет-бутоксикарбонил)-D-аланинат (8,00 г, 39,4 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) с последующим добавлением гидразингидрата (20 мл, 410 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 30 мин (Осторожно! Используйте соответствующие меры безопасности). Растворитель удаляли для получения трет-бутил [(2R)-1-гидразинил-1-оксопропан-2-ил]карбамата (8,00 г, 39,4 ммоль).

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в дихлорметане (50 мл) и обрабатывали триэтиламином (7,6 мл, 54 ммоль), 1,1'-карбонилдидиимидазолом (8,40 г, 51,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водой, органический растворитель сушили и концентрировали для получения трет-бутил [(1R)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]карбамат.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в растворе метиламина (27 мл, 40% раствор в воде, 380 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли для получения трет-бутил [(1R)-1-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]карбамата, который был достаточно чистым, чтобы использовать его для дальнейших реакций.

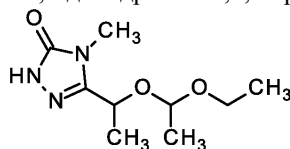
Промежуточное соединение 3. трет-Бутил [(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]карбамат



Синтезирован из N-(трет-бутоксикарбонил)глицин метилового эфира по аналогии с промежуточным соединением 2.

Промежуточное соединение 4.

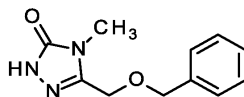
5-[1-(1-Этоксизтокси)этил]-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он



Синтезирован из этил 2-(1-этоксизтокси)пропаноат (Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, том 60, p. 2127 - 2138) по аналогии с промежуточным соединением 2.

Промежуточное соединение 5.

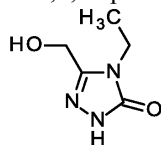
5-[(Бензилокси)метил]-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он



Синтезирован из метил (бензилокси)ацетат по аналогии с промежуточным соединением 2.

Промежуточное соединение 6.

4-Этил-5-(гидроксиметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

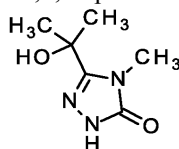


2-Гидроксиацетогидразид (50,0 г, 555 ммоль) растворяли в воде (125 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли этилизоцианат (44 мл, 560 ммоль) (очень экзотермично!) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию обрабатывали раствором гидроксида натрия (64 г, 50 мас.% в воде) (экзотермический эффект). Полученный раствор нагревали до 95°C в течение ночи. Желтую реакционную смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой и полученный мутный раствор концентрировали до сухого состояния. Твердые вещества измельчили в порошок со смесью дихлорметана и изопропанола (4:1, 750 мл), раствор отфильтровывали и снова концентрировали до сухого состояния для получения ~78 г неочищенного продукта. Продукт рекристаллизовали из этилацетата с выходом целевого продукта (56,2 г, 71% выхода).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.156 (6.88), 1.174 (16.00), 1.192 (7.02), 2.518 (0.48), 3.606 (2.02), 3.623 (6.84), 3.641 (6.79), 3.659 (1.96), 4.316 (4.51), 5.540 (0.94).

Промежуточное соединение 7.

3-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-он



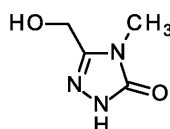
Гидразингидрат (201 г, 4,03 моль) добавляли по каплям к метил 2-гидрокси-2-метилпропаноату (500,0 г, 4,03 моль) в течение 2 ч (экзотермический эффект!). Скорость добавления контролировалась для поддержания температуры между 45-55°C. Смесь нагревали медленно до 80°C чтобы отогнать метанол. Неочищенный гидразид растворяли в воде (500 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метилизоцианат (230 г, 4,03 ммоль) (очень экзотермично!) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь обрабатывали раствором гидроксида натрия (480 г, 50 мас.% в воде, 6 моль) (экзотермический эффект). Полученный раствор нагревали до 95°C в течение ночи. Желтую реакционную смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой (716 г, 30,6%, 6 моль). Полученный мутный раствор нагревали до 80°C в течение ночи, фильтровали горячим и охлаждали до комнатной температуры. Продукт перекристаллизовали непосредственно из раствора с выходом 470 г, 74% выхода).

Мр. 186°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.43 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).

Промежуточное соединение 8.

3-(Гидроксиметил)-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-он

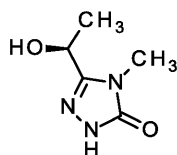


Гидразингидрат (150 г, 3 моль) добавляли по каплям к бутил гидроксиацетату (417 г, 3 моль) (экзотермический эффект!). Смесь нагревали медленно до температуры 50°C в течение 1 ч. N-Бутанол был азеотропирован водой. Неочищенный гидразид растворяли в воде (750 мл) и охлаждали до -10°C. Добавляли метилизоцианат (171 г, 3 ммоль) (очень экзотермично!) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь обрабатывали раствором гидроксида натрия (360 г, 50 мас.% в воде, 4,5 моль) (экзотермический эффект). Полученный раствор нагревали до 95°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой (555 г, 30%, 4,5 моль). Полученную смесь сконцентрировали до сухого состояния и экстрагировали с использованием ДМФ (1L). ДМФ удаляли под вакуумом и продукт перекристаллизовали из указанного выше промежуточных соединений, этиленгликоля (700 мл), получая 250 г, выход 74%).

Мр. 144-145°C.

Промежуточное вещество 9.

3-[(1S)-1-Гидроксиэтил]-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-он



Синтезируются по аналогии с промежуточным соединением 7 из этил(2S)гидроксипропаноат. Продукт перекристаллизовали непосредственно из раствора с выходом 465г, который перекристаллизовали снова из воды (400 мл) с выходом 438 г продукта (содержащего 8,5% воды, 70% выхода).

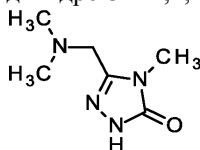
Мр. 100-103°C.

Оптическое вращение (MeOH) 18.8° +/- 0.09°.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) Сдвиг=11.47 (br s, 1H), 5.55 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 4.61 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Промежуточное соединение 10.

5-[(Диметиламино)метил]-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

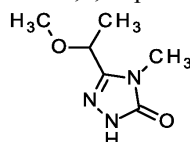


Синтезируется по аналогии с промежуточным соединением 7. После нейтрализации водный раствор концентрировали и продукт экстрагировали из полученных твердые веществ с помощью этокситанола. Растворитель удалили и продукт был отогнан. Продукт затем перекристаллизовали из бутилацетата.

Мр. 115°C.

Промежуточное соединение 11.

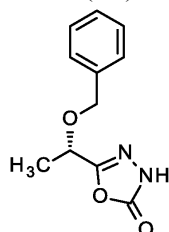
5-(1-Метоксиэтил)-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, смесь стереоизомеров



Синтезируется по аналогии с промежуточным соединением 7. После нейтрализации водный раствор концентрировали и продукт экстрагировали из полученных твердые веществ с помощью этокситанола. Растворитель удалили и продукт был отогнан. Затем продукт был рекристаллизован из бутилацетата.

Промежуточное соединение 12.

5-[(1S)-1-(бензилокси)этил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он

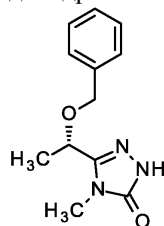


(2S)-2-(Бензилокси)пропангидразид (синтез описан в WO 2010/71813, 7,10 г, 36,6 ммоль) растворяли в ТГФ (43 мл), добавляли КДИ (7,11 г, 43,9 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Триэтиламин (10 мл, 73 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с применением хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH 0-50%) для получения желаемого промежуточного соединения (6,94 г, выход 86%).

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.46 (d, 3H), 4.34 (q, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H).

Промежуточное соединение 13.

5-[(1S)-1-(бензилокси)этил]-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



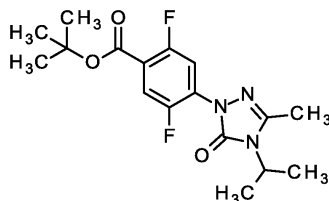
5-[(1S)-1-(бензилокси)этил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)ммоль-он (промежуточное соединение 12, 6,94 г, 31,5 ммоль) растворяли в метиламине (27 мл, 40% в воде, 380 ммоль) и перемешивали при 100°C в те-

чение 5 ч. Смесь концентрировали с выходом целевого продукта с достаточной чистотой (7,4 г).

LC-MS (Метод А): $R_t=0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z=234$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 14.

трет-Бутил 2,5-дифтор-4-(4-изопропил-3-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)бензоат



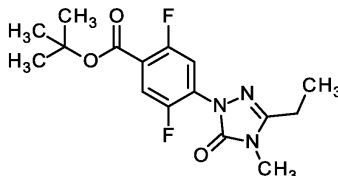
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4,5-трифторбензоата (4,99 г, 21,5 ммоль, 1,00 экв.) и 4-изопропил-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она (3,19 г, 22,6 ммоль, 1,05 экв.) в безводном ацетонитриле (53,8 мл, 0,40 моль/л) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,89 мл, 25,8 ммоль, 1,20 экв.). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат) с выходом целевого продукта (4,56 г, 60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.54 (d, 6H), 1.59 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=354$ $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 15.

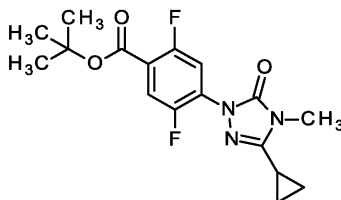
трет-Бутил 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат



Синтезированный по аналогии с промежуточным соединением 14 из 3-этил-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она. Карбонат калия применяли в качестве основания вместо 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

Промежуточное соединение 16.

трет-Бутил 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат

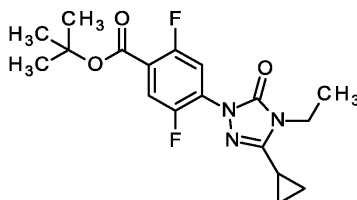


Синтезированный по аналогии с промежуточным соединением 14 из 3-циклопропил-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она. Карбонат калия применяли в качестве основания вместо 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.29$ мин; MS (ESIpos): $m/z=352$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 17.

трет-Бутил 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат

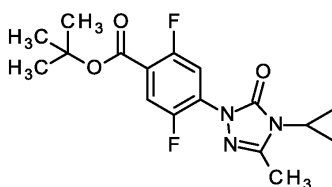


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 3-циклопропил-4-этил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z=366$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 18.

трет-Бутил 4-(4-циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат

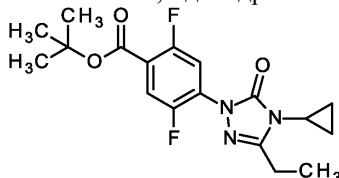


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 4-циклопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=352$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19.

трет-Бутил 4-(4-циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат

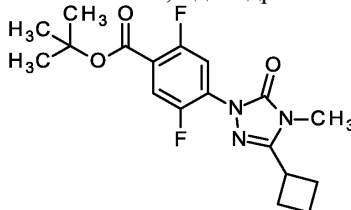


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 4-циклопропил-3-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z=366$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 20.

трет-Бутил 4-(3-циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат

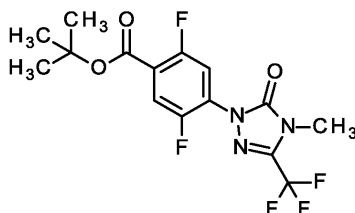


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 3-циклобутил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z=366$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 21.

трет-Бутил 2,5-дифтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензоат

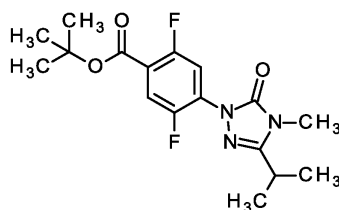


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 4-метил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z=324$ $[M+H-tBu]^+$.

Промежуточное соединение 22.

трет-Бутил 2,5-дифтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензоат

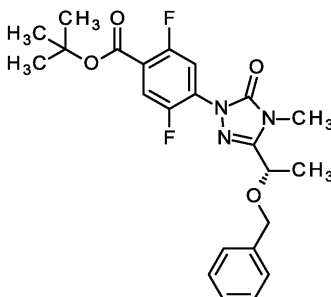


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из 3-изопропил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z=354$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 23.

трет-Бутил 4-{3-[(1S)-1-(бензилокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат

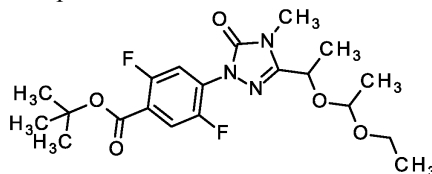


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из промежуточного соединения 13. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

^1H NMR (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.72 (dd, $J=6.3, 10.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=5.8, 10.6$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 4.63 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.60 (s, 9H).

Промежуточное соединение 24.

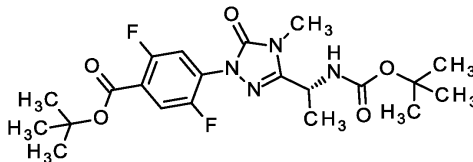
трет-Бутил 4-{3-[1-(1-этоксиэтокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат, смесь диастереоизомеров



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из промежуточного соединения 4. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

Промежуточное соединение 25.

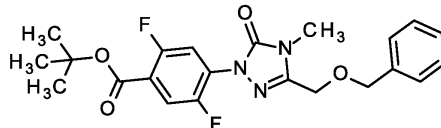
трет-Бутил 4-(3-{(1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из промежуточного соединения 2. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена. DMF использовали в качестве растворителя вместо ацетонитрила.

Промежуточное соединение 26.

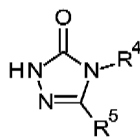
трет-Бутил 4-{3-[(бензилокси)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из промежуточного соединения 5. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена. DMF использовали в качестве растворителя вместо ацетонитрила.

Промежуточное соединение 27.

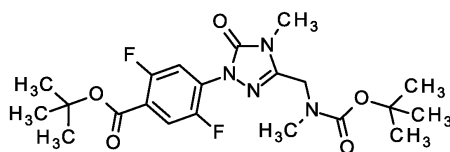
трет-Бутил 4-(3-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 14 из промежуточного соединения 3. Карбонат калия использовали в качестве основания вместо 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена. DMF использовали в качестве растворителя вместо ацетонитрила.

Промежуточное соединение 28.

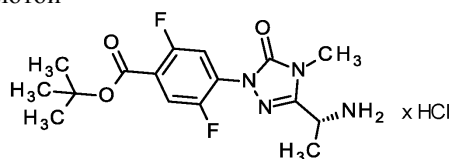
трет-Бутил 4-(3-{{(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино}метил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат



трет-Бутил 4-(3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат (промежуточное соединение 27, 400 мг, 908 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл). Добавили гидрид натрия (60% в минеральном масле, 54,5 мг, 1,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавили метил йодид (193 мг, 1,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакцию резко охладили соевым раствором (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), промыли рассолом (2×20 мл), высушили и сконцентрировали. Соединение очистили с применением колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат 5:1) для получения желаемого промежуточного соединения (150 г, выход 36%).

Промежуточное соединение 29.

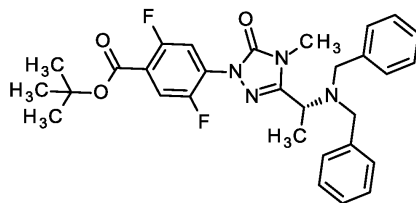
трет-Бутил 4-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат, соль с соляной кислотой



трет-Бутил 4-(3-{{(1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат (промежуточное соединение 25, 1.80 г, 3.96 ммоль) растворяли в THF (30 мл). Хлороводород газ пробулькивали через раствор в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Смесь сконцентрировали с выходом целевого продукта достаточной чистоты (1.4 г, 90% выхода).

Промежуточное соединение 30.

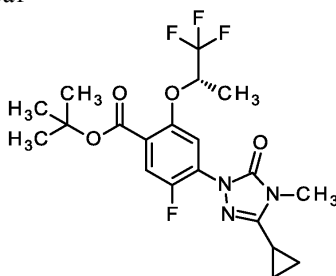
трет-Бутил 4-{3-[(1R)-1-(дибензиламино)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат



трет-Бутил 4-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат гидрохлорид (1: 1) (промежуточное соединение 29, 1,40 г, 3,58 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл). Медленно добавили гидрид натрия (640 мг, 60% в минеральном масле, 16,0 ммоль). Смесь охладили до 0°C и по каплям добавили бензил бромид (1,2 мл, 9,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, резко охладили раствором хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали обычным раствором (200 мл). Органический слой промывали 200 мл рассола. Колоночная хроматография (петролейный эфир: этилацетат 10:1) дает продукт (800 мг, выход 41%).

Промежуточное соединение 31.

трет-Бутил 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензоат



(2S)-1,1,1-Трифторпропан-2-ол (520 мкл, 5,8 ммоль) растворяли в ТГФ (5,8 мл) и охлаждали до -10°C. Добавили по каплям бис(триметилсилил)амид (1М раствор в ТГФ, 3,2 мл, 3,2 ммоль) и смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч трет-бутил 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензоат (промежуточное соединение 16, 926 мг, 2,64 ммоль) добавляли в виде раствора в ТГФ (2,6 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при

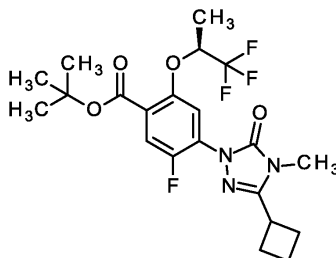
комнатной температуре в течение ночи. Реакцию резко охладили водой и смесь экстрагировали ДХМ. Водный слой экстрагировали еще раз водой и объединенные органические слои промыли соляным раствором. Полученный раствор осушили над сульфатом магния и сконцентрировали с выходом целевого продукта (888 мг, 76% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z=446$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (0.64), 1.384 (1.34), 1.400 (1.41), 1.479 (0.87), 1.500 (16.00), 3.303 (5.18), 3.322 (13.59), 7.563 (0.83), 7.588 (0.79).

Промежуточное соединение 32.

трет-Бутил 4-(3-циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат

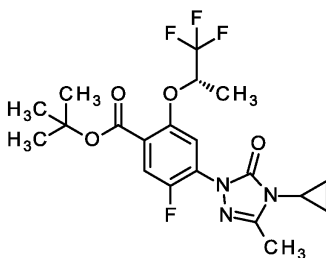


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 20 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z=460$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 33.

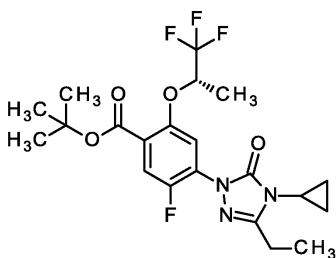
трет-Бутил 4-(4-циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 18 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

Промежуточное соединение 34.

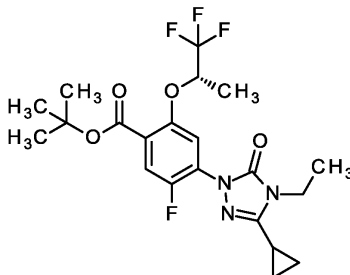
трет-Бутил 4-(4-циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 19 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

Промежуточное соединение 35.

трет-Бутил 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат

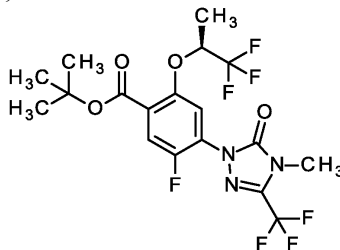


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 17 и

(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

Промежуточное соединение 36.

трет-Бутил 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат



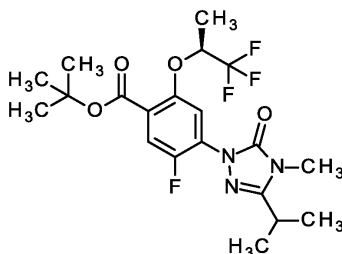
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 21 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.49$ мин; MS (ESIpos): $m/z=418$ $[M+H-tBu]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.404 (1.48), 1.420 (1.48), 1.510 (16.00), 3.382 (2.80), 7.669 (0.85), 7.694 (0.84).

Промежуточное соединение 37.

трет-Бутил 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 22 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

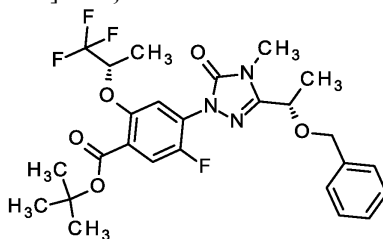
Неочищенный продукт измельчили в порошок 1:1 смесью воды и этанола, промыли водой и высушили в вакуумной печи.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.42$ мин; MS (ESIpos): $m/z=392$ $[M+H-tBu]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.239 (4.32), 1.256 (4.42), 1.401 (1.43), 1.417 (1.43), 1.514 (16.00), 1.546 (0.64), 3.261 (5.15), 7.587 (0.85), 7.613 (0.82).

Промежуточное соединение 38.

трет-Бутил 4-{3-[(1S)-1-(бензилокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат

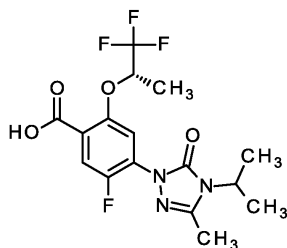


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 31 из промежуточного соединения 23 и (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z=540$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 39.

5-Фтор-4-(4-изопропил-3-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этокси]бензойная кислота



К перемешанному при $-10^\circ C$ раствору (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (702 мг, 6,15 ммоль, 2,05 экв.)

в безводном ТГФ (6,15 мл, 1,00 моль/л) каплями добавили 1,0М раствора гексаметилдисилазида калия в ТГФ (3,30 мл, 3,30 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, после чего смесь добавляли по каплям при -10°C к перемешиваемому раствору трет-бутил 2,5-дифтор-4-(4-изопропил-3-метил-5)-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензоата (1,06 г, 3,00 ммоль, 1,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 2 ч при -10°C, затем 2 дня при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. После колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат), остаток повторно суспендировали в смесь 4:1 диоксана, с добавлением воды (15,0 мл, 0,20 моль/л) и гидроксида лития (1,08 г, 45,0 ммоль, 15,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали при 70°C в течение 2 дней и охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли воду и промывали диэтиловым эфиром (2×). Водный слой подкисляли до pH 2 с помощью 1,0М водной соляной кислоты и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором, осушили сульфатом магния и сконцентрировали при пониженном давлении.

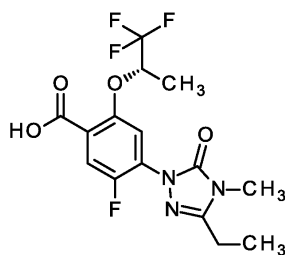
Остаток очистили посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол) с выходом целевого продукта (957 мг, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.63 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 4.89 (q, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

MS (ESIpos): m/z=392 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 40.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензойная кислота

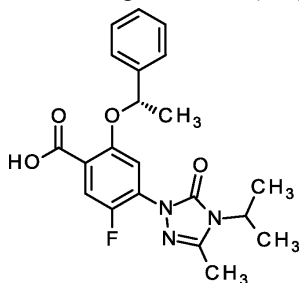


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 15 и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола.

LC-MS (Метод А): R_t=0.93 мин; MS (ESIpos): m/z=378.5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 41.

5-Фтор-4-(4-изопропил-3-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензойная кислота



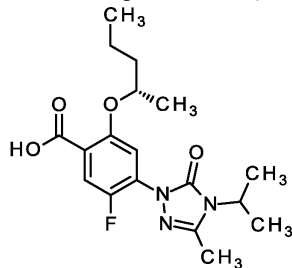
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 14 и (1S)-1-фенилэтанола.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.53 (d, 3H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

MS (ESIpos): m/z=400 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 42.

5-Фтор-4-(4-изопропил-3-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[(1S)-1-метилбутокси]бензойная кислота



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 14 и (2S)-пентан-2-ола.

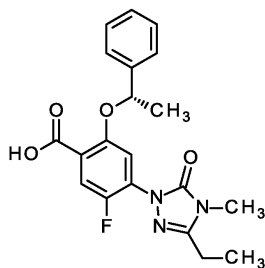
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.64-1.92

(m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.64-4.77 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=366$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 43.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензойная кислота

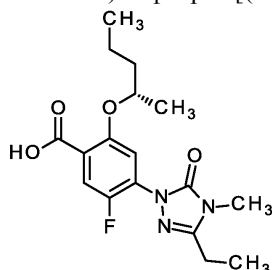


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 15 и (1S)-1-фенилэтанола.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.03$ мин. MS (ESIpos): $m/z=386$ [$M+H$]⁺.

Промежуточное соединение 44.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-метилбутокс]бензойная кислота



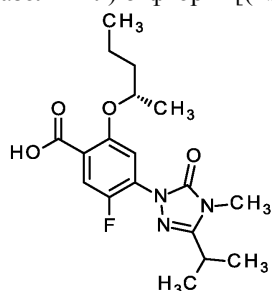
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 15 и (2S)-пентан-2-ола.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.39-1.58 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 2.64 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=352$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 45.

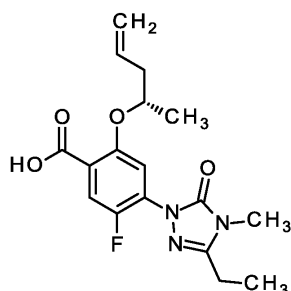
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-метилбутокс]бензойная кислота



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 22 и (2S)-пентан-2-ола с использованием гидрида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

Промежуточное соединение 46.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пент-4-ен-2-илокси]бензойная кислота

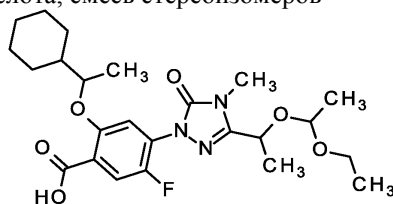


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 15 и

(2S)-пент-4-ен-2-ола с использованием гидроксида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

Промежуточное соединение 47.

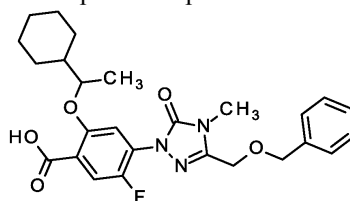
2-(1-Циклогексилэтокси)-4-{3-[1-(1-этоксипроп-1-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фторбензойная кислота, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 24 и 1-циклогексилэтанола с использованием гидроксида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

Промежуточное соединение 48.

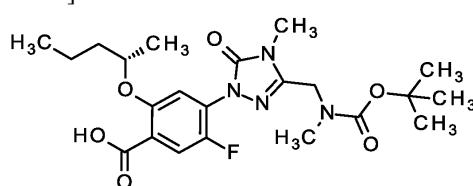
4-{3-[(Бензилокси)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-(1-циклогексилэтокси)-5-фторбензойная кислота, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 26 и 1-циклогексилэтанола с использованием гидроксида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

Промежуточное соединение 49.

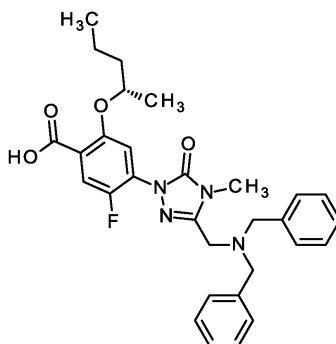
4-{3-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)аминометил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойная кислота



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 28 и (2S)-пентан-2-ола с использованием гидроксида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

Промежуточное соединение 50.

4-{3-[(Дибензиламино)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойная кислота

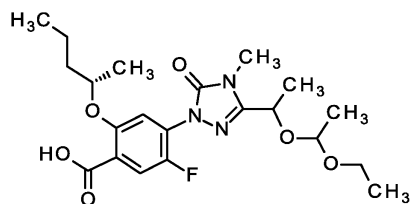


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 30 и (2S)-пентан-2-ола с использованием гидроксида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя.

MS:m/z=533 (M+H)⁺.

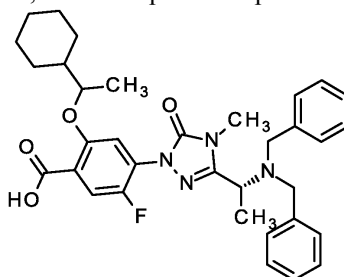
Промежуточное соединение 51.

4-{3-[1-(1-Этоксипроп-1-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойная кислота, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 24 и (2S)-пентан-2-ола с использованием гидрида натрия в качестве основания и ДМФ в качестве растворителя. Промежуточное соединение 52.

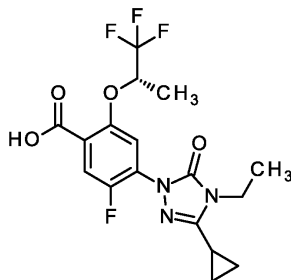
2-(1-Циклогексилэтокси)-4-{3-[(1R)-1-(дибензиламино)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензойная кислота, смесь стереоизомеров



трет-Бутил 4-{3-[(1R)-1-(дибензиламино)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифторбензоат (промежуточное соединение 30, 334 мг, 625 мкмоль) и (1S)-1-циклогексилэтанол (130 мг, 1.12 ммоль) растворили в ДМФ (10 мл), добавили гидрид натрия (45.0 мг, 60% в минеральном масле, 1.12 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Растворитель удалили и продукт очистили с помощью препаративной TLC с выходом 120 мг (60% выхода).

Промежуточное соединение 53.

4-(3-Циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойная кислота



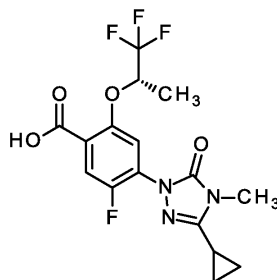
трет-Бутил 4-(3-циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоат (промежуточное соединение 35, 3.84 г, 8.36 ммоль) растворили в дихлорметане (12 мл). Каплями добавили трифторуксусную кислоту (12 мл, 160 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сконцентрировали и неочищенный продукт очистили посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол) с выходом целевого продукта (2.02 г, 60% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =1.06 мин; MS (ESIpos): m/z =404 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.761 (0.65), 0.766 (0.71), 0.779 (0.69), 0.866 (0.78), 0.887 (2.00), 0.898 (4.51), 0.904 (5.19), 0.911 (4.78), 0.916 (4.67), 0.925 (1.99), 0.976 (1.92), 0.984 (4.42), 0.991 (3.32), 0.996 (2.93), 1.005 (4.74), 1.011 (3.26), 1.023 (1.17), 1.165 (1.17), 1.184 (2.45), 1.201 (1.21), 1.260 (7.20), 1.278 (16.00), 1.296 (7.20), 1.394 (12.36), 1.410 (12.63), 1.422 (1.25), 1.469 (0.96), 1.486 (0.95), 1.996 (0.78), 2.009 (1.52), 2.017 (1.65), 2.029 (2.86), 2.038 (1.16), 2.042 (1.56), 2.050 (1.36), 2.063 (0.62), 2.326 (0.75), 2.522 (2.24), 2.668 (0.79), 3.654 (1.12), 3.671 (1.09), 3.787 (2.10), 3.805 (6.60), 3.823 (6.47), 3.841 (1.95), 5.190 (0.84), 5.206 (2.04), 5.222 (2.61), 5.238 (1.94), 5.253 (0.87), 5.757 (0.82), 7.466 (4.81), 7.481 (4.73), 7.621 (5.56), 7.648 (5.36).

Промежуточное соединение 54.

4-(3-Циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойная кислота



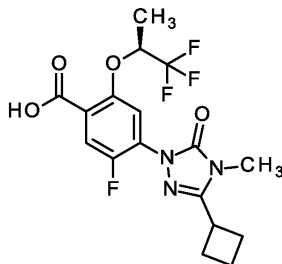
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 31.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z=390$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.874 (1.67), 0.884 (5.75), 0.888 (6.08), 0.893 (5.75), 0.898 (6.38), 0.905 (2.85), 0.966 (2.38), 0.974 (6.11), 0.979 (4.77), 0.983 (3.45), 0.990 (6.25), 0.995 (4.79), 1.005 (1.73), 1.038 (2.63), 1.052 (5.18), 1.066 (2.47), 1.234 (1.15), 1.291 (1.86), 1.305 (3.84), 1.320 (1.73), 1.395 (15.07), 1.408 (16.00), 1.420 (0.93), 1.471 (0.74), 1.484 (0.71), 1.508 (0.88), 1.957 (1.10), 1.967 (2.05), 1.974 (2.30), 1.977 (1.23), 1.984 (4.03), 1.990 (1.40), 1.994 (1.97), 2.000 (2.03), 2.010 (0.93), 2.514 (7.45), 2.518 (6.08), 2.522 (4.52), 3.159 (1.01), 3.275 (0.82), 3.416 (0.99), 3.430 (2.88), 3.444 (2.77), 3.457 (0.93), 3.857 (2.96), 4.398 (0.58), 4.412 (1.42), 4.426 (1.34), 5.182 (0.93), 5.194 (2.27), 5.207 (3.10), 5.220 (2.19), 5.233 (0.85), 5.758 (2.14), 7.454 (6.19), 7.466 (6.19), 7.633 (7.34), 7.654 (6.99).

Промежуточное соединение 55.

4-(3-Циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензойная кислота



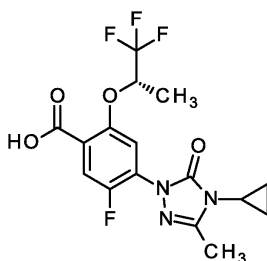
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 32.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z=404$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.405 (4.83), 1.421 (4.84), 1.515 (0.81), 1.531 (4.45), 2.046 (0.89), 2.068 (0.80), 2.073 (0.81), 2.292 (2.66), 2.301 (1.18), 2.304 (1.38), 2.313 (3.23), 2.327 (1.01), 2.331 (1.15), 2.334 (1.16), 2.338 (0.93), 3.138 (16.00), 3.597 (0.80), 3.599 (0.84), 3.618 (1.18), 3.620 (1.26), 3.638 (0.74), 3.641 (0.79), 5.213 (0.89), 5.229 (1.13), 5.245 (0.83), 7.511 (2.12), 7.526 (2.10), 7.652 (2.70), 7.678 (2.58).

Промежуточное соединение 56.

4-(4-Циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензойная кислота

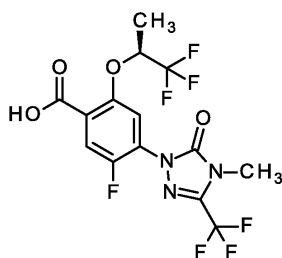


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 33.

LC-MS (Метод А): $R_t=0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z=389$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 57.

5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензойная кислота



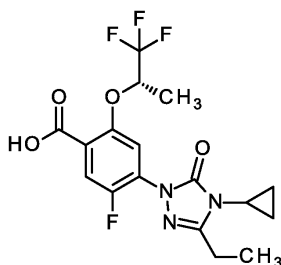
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 36.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z=418$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (1.09), 1.406 (8.28), 1.421 (8.32), 1.510 (0.82), 1.522 (3.20), 2.510 (1.29), 2.514 (0.89), 3.382 (16.00), 5.177 (0.57), 5.193 (1.41), 5.209 (1.84), 5.225 (1.33), 5.747 (0.96), 6.957 (1.06), 7.085 (1.16), 7.213 (1.05), 7.574 (3.58), 7.590 (3.55), 7.716 (4.50), 7.741 (4.39).

Промежуточное соединение 58.

4-(4-Циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензойная кислота

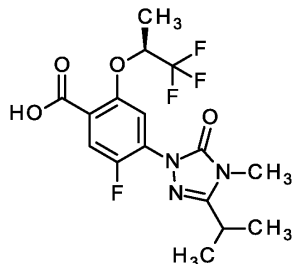


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 34.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z=403$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 59.

5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензойная кислота



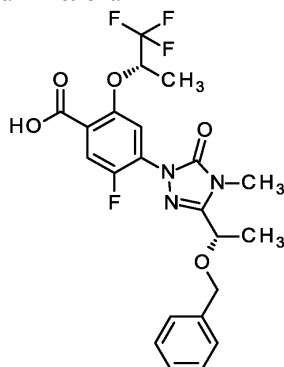
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 37.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.03$ мин; MS (ESIpos): $m/z=392$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.171 (0.92), 1.224 (3.60), 1.232 (1.87), 1.237 (15.86), 1.249 (2.00), 1.254 (16.00), 1.403 (4.62), 1.418 (4.66), 1.735 (1.21), 1.986 (1.58), 2.083 (1.04), 3.015 (1.16), 3.032 (1.58), 3.050 (1.12), 3.254 (1.33), 5.204 (0.80), 5.220 (1.04), 5.237 (0.74), 5.756 (0.69), 7.492 (2.08), 7.507 (2.06), 7.648 (2.70), 7.674 (2.59), 8.132 (4.73).

Промежуточное соединение 60.

4-{3-[(1S)-1-(Бензилокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензойная кислота

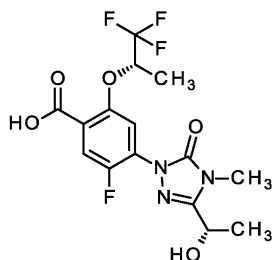


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 53 из промежуточного соединения 38.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z=484$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 61.

5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойная кислота



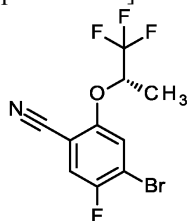
4-{3-[(1S)-1-(Бензилокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойную кислоту.

(Промежуточное соединение 60, 866 мг, 1.79 ммоль) растворили в этаноле (20 мл). Палладий (10% на угле, 191 мг, 179 мкмоль) и добавили формиат аммония (1.69 г, 26.9 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 0-90%) с выходом целевого продукта (540 мг, 76% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=0.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z=394$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 62.

4-Бром-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензонитрил



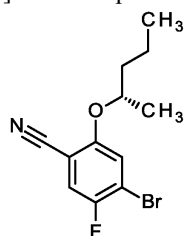
К перемешанной суспензии 4-бром-2,5-дифторбензонитрила (91 г, 417 ммоль) и карбоната калия (173 г, 1.25 mol) в N,N-диметилформамиде (910 мЛ) каплями добавили (S)-1,1,1-трифторпропанол [CAS 3539-97-7] (52.4 г, 460 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 15 ч и охладили до комнатной температуры. Реакцию сконцентрировали и остаток разбавили водой. Водный раствор экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фракции промыли бринном, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении с получением масла (136.6 г). Остаток измельчили в порошок со смесью гексанов и толуола (9:1, 200 мЛ) с выходом целевого продукта в виде белого твердого вещества (90.3 г, 93% чистоты, 64% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.29$ мин; MS (ESIpos): $m/z=312.0$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.511 (4.41), 1.531 (15.64), 1.533 (16.00), 1.548 (15.84), 1.550 (15.83), 4.566 (1.08), 4.581 (2.68), 4.597 (3.18), 4.612 (2.62), 4.626 (1.01), 7.194 (5.27), 7.207 (7.60), 7.220 (7.57).

Промежуточное соединение 63.

4-Бром-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензонитрил

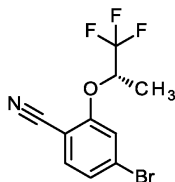


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 62 из 4-бром-2,5-дифторбензонитрила и (S)-2-пентанола.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta=7.92$ (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.70 (sxt, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 2H), 1.25 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

Промежуточное соединение 64.

4-Бром-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензонитрил



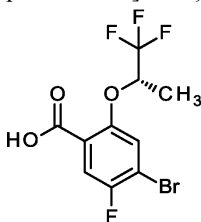
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 62 из 4-бром-2-фторбензонитрила и (S)-1,1,1-трифторпропанола.

LC-MS (Метод А): $R_f=1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z=294$ $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.368 (3.65), 1.415 (15.76), 1.427 (16.00), 1.428 (15.81), 1.984 (0.94), 4.525 (1.13), 4.538 (2.65), 4.550 (3.35), 4.562 (2.58), 4.574 (1.03), 7.019 (7.92), 7.022 (8.28), 7.073 (9.59), 7.089 (5.49), 7.092 (5.57), 7.105 (7.20), 7.108 (6.95).

Промежуточное соединение 65.

4-Бром-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензойная кислота



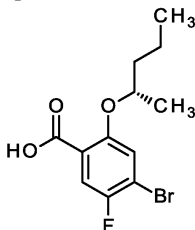
К раствору 4-бром-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензонитрила (промежуточное соединение 62, 27,4 г, 87,9 ммоль) в этаноле (90 мл) добавили водный гидроксид натрия (2N, 140 мл) и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч. Полученный раствор охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу подкисляют 2N водной соляной кислотой (pH 2), после чего осаждается белое твердое вещество. Суспензию перемешивали в течение дополнительных 15 мин, твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества (25,97 г, 89%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

LC-MS (Метод А): $R_f=1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z=331$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.396 (15.96), 1.411 (16.00), 1.469 (0.69), 1.484 (0.45), 2.518 (3.48), 2.523 (2.36), 5.288 (1.19), 5.304 (2.89), 5.320 (3.73), 5.336 (2.70), 5.352 (1.05), 7.612 (11.35), 7.634 (11.12), 7.743 (7.88), 7.757 (7.91).

Промежуточное соединение 66.

4-Бром-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойная кислота



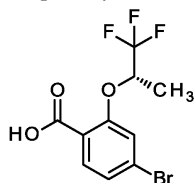
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 65 из промежуточного соединения 63.

LC-MS (Метод А): $R_f=1.33$ мин; MS (ESIneg): $m/z=303$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.858 (6.86), 0.876 (16.00), 0.894 (8.19), 1.192 (14.64), 1.208 (14.81), 1.322 (0.52), 1.339 (1.03), 1.346 (0.95), 1.363 (2.02), 1.381 (2.40), 1.397 (2.08), 1.418 (1.35), 1.437 (0.69), 1.464 (0.71), 1.478 (0.92), 1.486 (0.48), 1.497 (1.30), 1.512 (1.59), 1.520 (1.07), 1.526 (1.00), 1.534 (1.18), 1.549 (0.63), 1.570 (0.87), 1.585 (1.27), 1.594 (0.98), 1.600 (1.20), 1.609 (1.21), 1.619 (0.91), 1.624 (0.96), 1.633 (0.59), 1.643 (0.65), 4.519 (1.19), 4.534 (2.20), 4.549 (2.18), 4.564 (1.14), 7.466 (4.77), 7.480 (4.70), 7.524 (5.49), 7.545 (5.40).

Промежуточное соединение 67.

4-Бром-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензойная кислота



К раствору 4-бром-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензонитрила (промежуточное соединение 64, 5.00 г, 17.0 ммоль) в этаноле (18 мл) добавили водный гидроксид натрия (2N, 28 мл) и полу-

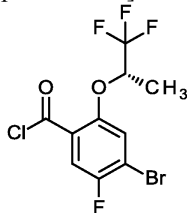
ченную смесь нагревали до 90°C в течение 21 ч. Полученный раствор охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу окислили 2 N водной соляной кислоты (pH 2), после чего белое твердое вещество выпало в осадок. Суспензию перемешивали в течение дополнительных 15 мин, твердое вещество отфильтровали, промыли водой и высушили *in vacuo* с выходом белого твердого вещества 4.76 г (89%), которое использовали в течение следующего этапа без дополнительной очистки.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.15$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=311$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.403 (15.87), 1.419 (16.00), 2.518 (2.74), 2.523 (1.80), 5.352 (1.13), 5.368 (2.86), 5.383 (3.71), 5.400 (2.72), 5.416 (1.03), 7.299 (6.49), 7.304 (6.51), 7.320 (6.97), 7.324 (7.05), 7.584 (13.85), 7.596 (8.97), 7.600 (8.84), 7.605 (12.52).

Промежуточное соединение 68.

4-Бром-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоилхлорид

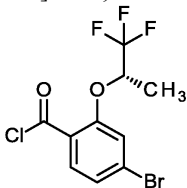


К раствору 4-бром-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойной кислоты (промежуточное соединение 65, 15.0 г, 45.3 ммоль) в дихлорметане (230 мл) добавили N,N-диметилформамид (350 мкл), с последующим добавлением каплями этандиола дихлорида (4.7 мл, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого масла (15.84 г, количественный), которое использовали в течение следующего этапа без очистки. Для аналитики, небольшое количество продукта обработали метанолом, с выходом соответствующего метилового эфира, который был детектирован посредством ЖХ-МС.

LC-MS (Метод А) [метилловый эфир]: $R_t=1.36$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=345$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69.

4-Бром-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоилхлорид

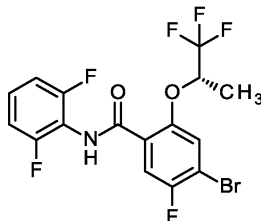


К раствору 4-бром-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойной кислоты (2.6 г, 8.3 ммоль) в дихлорметане (42 мл) добавили N,N-диметилформамид (870 мкл), с последующим добавлением каплями этандиола дихлорида (870 мкл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого масла (15.84 г, количественный), которое использовали в течение следующего этапа без очистки. Для аналитики, небольшое количество продукта обработали метанолом, с выходом соответствующего метилового эфира, который был детектирован посредством ЖХ-МС.

LC-MS (Метод А) [метилловый эфир]: $R_t=1.33$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=327$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 70.

4-Бром-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



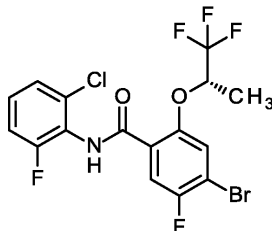
4-Бром-5-фтор-2--{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоилхлорид (промежуточное соединение 68, 17.0 г, 48.6 ммоль) растворили в DCM (200 мл) и добавили к раствору 2,6-дифторанилина (5.8 мл, 54 ммоль) и триэтиламина (7.5 мл, 54 ммоль) в DCM (350 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь сконцентрировали с выходом 29.3 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворили в этаноле (150 мл) и медленно добавили воду (300 мл). Полученный осадок отфильтровали, твердые вещества промыли водой и высушили с выходом целевого продукта (20.6 г, 96% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.40$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=440$ [M-H]⁻.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.147 (1.01), 1.165 (1.91), 1.184 (1.01), 1.339 (0.56), 1.356 (0.62), 1.394 (0.97), 1.411 (1.35), 1.430 (16.00), 1.446 (15.69), 1.486 (0.42), 2.331 (0.97), 2.518 (4.44), 2.522 (3.02), 2.673 (0.97), 5.366 (1.11), 5.383 (2.64), 5.399 (3.30), 5.415 (2.46), 5.430 (1.04), 7.183 (4.93), 7.203 (10.41), 7.224 (6.52), 7.367 (1.18), 7.382 (2.50), 7.403 (3.68), 7.419 (1.98), 7.424 (1.91), 7.440 (0.83), 7.555 (7.05), 7.576 (6.98), 7.808 (6.25), 7.822 (6.18), 9.886 (0.42), 9.918 (10.17).

Промежуточное соединение 71.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



4-Бром-5-фтор-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензоилхлорид (промежуточное соединение 68, 31.9 г, 91.3 ммоль) растворили в DCM (300 мл) и добавили к раствору 2-хлор-6-фторанилина (14.6 г, 100.4 ммоль) и триэтиламина (14 мл, 100 ммоль) в DCM (400 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь сконцентрировали с выходом 47.9 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворили в этаноле (250 мл) и медленно добавили воду (500 мл). Полученный осадок отфильтровали, твердые вещества промыли водой и высушили с выходом целевого продукта (39.3 г, 84.5% выхода).

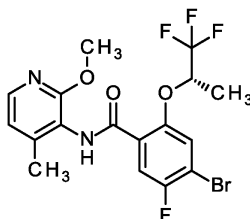
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 68 и 2-хлор-6-фторанилина.

LC-MS (Метод А): R_t =1.44 мин; MS (ESIpos): m/z =458 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.343 (1.46), 1.359 (1.66), 1.387 (0.50), 1.437 (16.00), 1.452 (15.88), 1.475 (0.73), 1.495 (0.82), 1.513 (0.53), 1.907 (0.67), 2.332 (1.23), 2.518 (7.59), 2.523 (4.64), 2.673 (1.20), 5.400 (1.28), 5.416 (2.77), 5.432 (3.47), 5.448 (2.51), 5.464 (1.02), 7.323 (1.55), 7.328 (1.69), 7.347 (3.94), 7.354 (2.01), 7.363 (2.31), 7.371 (2.98), 7.383 (2.19), 7.395 (1.78), 7.402 (3.88), 7.416 (5.31), 7.425 (9.08), 7.431 (9.78), 7.445 (2.16), 7.481 (0.67), 7.502 (0.44), 7.528 (6.83), 7.549 (6.80), 7.665 (0.44), 7.680 (0.70), 7.694 (0.41), 7.820 (5.90), 7.833 (5.87), 9.977 (11.65).

Промежуточное соединение 72.

4-Бром-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



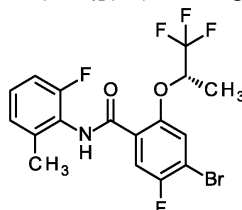
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 68 и 2-метокси-4-метилпиридин-3-амина.

LC-MS (Метод А): R_t =1.38 мин; MS (ESIpos): m/z =451 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.446 (5.62), 1.462 (5.58), 2.200 (13.29), 3.850 (16.00), 5.449 (0.89), 5.465 (1.15), 5.481 (0.85), 6.924 (2.33), 6.937 (2.44), 7.546 (2.69), 7.568 (2.65), 7.799 (2.29), 7.813 (2.29), 7.962 (2.81), 7.975 (2.74), 9.581 (2.51).

Промежуточное соединение 73.

4-Бром-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 68 и 2-фтор-6-метиланилина.

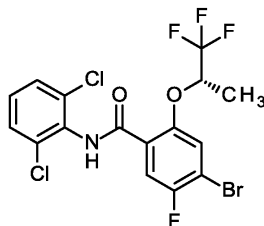
LC-MS (Метод А): R_t =1.43 мин; MS (ESIneg): m/z =436 $[M-H]^-$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.430 (6.96), 1.446 (6.97), 2.253 (16.00), 2.306 (0.44), 2.518 (1.84), 2.523 (1.21), 5.408 (0.47), 5.424 (1.14), 5.441 (1.50), 5.456 (1.11), 5.473 (0.45), 7.093 (0.94), 7.109

(2.52), 7.113 (2.43), 7.126 (2.63), 7.135 (1.55), 7.222 (1.09), 7.236 (1.25), 7.241 (1.61), 7.256 (1.27), 7.261 (0.81), 7.275 (0.64), 7.538 (4.25), 7.559 (4.17), 7.802 (3.13), 7.816 (3.11), 9.747 (3.41).

Промежуточное соединение 74.

4-Бром-N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



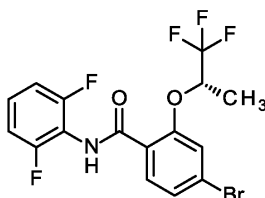
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 68 и 2,6-дихлоранилина. Продукт очистили с помощью обратно-фазовой хроматографии.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z=473$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (14.34), 1.451 (14.01), 2.084 (7.26), 2.323 (1.25), 2.327 (1.62), 2.332 (1.20), 2.518 (6.10), 2.523 (3.75), 2.665 (1.16), 2.669 (1.53), 2.673 (1.11), 5.421 (1.02), 5.437 (2.36), 5.453 (3.01), 5.469 (2.17), 5.485 (0.83), 7.376 (2.87), 7.397 (4.86), 7.417 (3.98), 7.497 (7.26), 7.518 (7.31), 7.572 (16.00), 7.592 (11.84), 7.818 (5.18), 7.832 (5.04), 10.140 (6.89).

Промежуточное соединение 75.

4-Бром-N-(2,6-дифторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



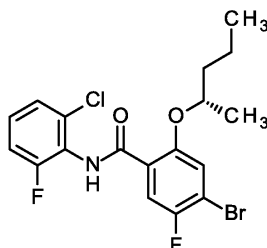
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 69 и 2,6-дифторанилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.36$ мин; MS (ESIpos): $m/z=424$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.054 (0.42), 1.350 (0.40), 1.365 (0.42), 1.445 (16.00), 1.461 (15.92), 2.518 (4.30), 2.523 (2.73), 5.433 (1.17), 5.449 (2.71), 5.465 (3.50), 5.481 (2.57), 5.497 (1.09), 7.176 (4.91), 7.197 (10.19), 7.217 (6.29), 7.362 (4.96), 7.365 (4.80), 7.382 (7.32), 7.385 (6.93), 7.395 (4.03), 7.411 (2.04), 7.433 (0.82), 7.493 (7.91), 7.514 (5.84), 7.667 (8.70), 9.794 (12.87).

Промежуточное соединение 76.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



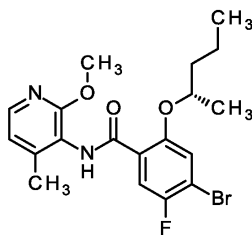
4-Бром-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойную кислоту (промежуточное соединение 66, 1.16 г, 3.80 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл). Добавили 1-хлор-1-диметиламино-2-метил-1-пропен (1.5 мл, 11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Пиридин (1.5 мл, 19 ммоль) и 2-хлор-6-фторанилин (830 мг, 5.70 ммоль) добавили в виде раствора в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сконцентрировали и очистили с помощью колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат: 0-70%) с выходом 1.31 г (98% чистоты, 78% выхода) целевого продукта.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.61$ мин; MS (ESIneg): $m/z=430$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (7.04), 0.882 (16.00), 0.900 (8.01), 1.291 (9.46), 1.307 (9.57), 1.345 (1.10), 1.369 (1.27), 1.386 (1.19), 1.402 (1.14), 1.420 (1.08), 1.437 (1.19), 1.455 (1.10), 1.472 (0.67), 1.488 (0.41), 1.542 (0.54), 1.556 (0.95), 1.578 (1.10), 1.590 (1.38), 1.602 (1.06), 1.614 (0.97), 1.629 (0.48), 1.720 (0.60), 1.736 (0.97), 1.752 (1.10), 1.795 (0.63), 2.327 (0.93), 2.669 (0.97), 4.724 (0.99), 4.738 (1.73), 4.753 (1.71), 4.767 (0.93), 7.327 (1.06), 7.348 (2.53), 7.372 (1.84), 7.379 (1.34), 7.399 (2.18), 7.413 (2.33), 7.433 (4.92), 7.454 (1.49), 7.631 (4.99), 7.640 (3.63), 7.653 (3.41), 9.784 (4.77).

Промежуточное соединение 77.

4-Бром-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



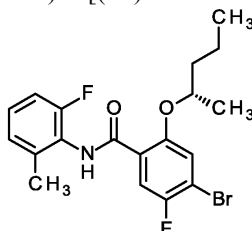
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 76 из промежуточного соединения 66 и 2-метокси-4-метилпиридин-3-амина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.56$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=423$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.876 (3.55), 0.894 (7.83), 0.913 (3.92), 1.172 (0.61), 1.298 (7.01), 1.313 (7.15), 1.363 (0.58), 1.387 (0.78), 1.405 (0.87), 1.422 (0.91), 1.445 (0.73), 1.464 (0.64), 1.483 (0.45), 1.578 (0.53), 1.597 (0.64), 1.612 (0.86), 1.621 (0.62), 1.636 (0.62), 1.722 (0.65), 1.737 (0.65), 1.746 (0.66), 1.988 (1.14), 2.188 (13.60), 2.327 (0.81), 2.669 (0.77), 3.867 (16.00), 4.757 (0.62), 4.773 (1.19), 4.788 (1.18), 4.803 (0.61), 6.935 (2.45), 6.948 (2.45), 7.628 (2.37), 7.642 (2.38), 7.660 (2.73), 7.683 (2.67), 7.960 (2.69), 7.973 (2.58), 9.587 (2.92).

Промежуточное соединение 78.

4-Бром-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



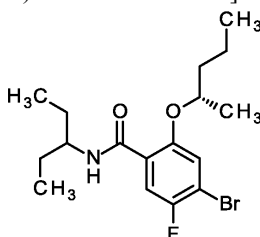
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 76 из промежуточного соединения 66 и 2-фтор-6-метиланилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.60$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=412$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (4.41), 0.882 (9.67), 0.900 (4.96), 1.154 (0.51), 1.172 (1.00), 1.190 (0.52), 1.276 (8.57), 1.291 (8.62), 1.322 (0.59), 1.331 (0.67), 1.340 (0.78), 1.358 (0.83), 1.365 (0.92), 1.372 (0.79), 1.382 (0.96), 1.398 (0.92), 1.414 (0.84), 1.427 (0.92), 1.446 (0.87), 1.464 (0.48), 1.526 (0.42), 1.539 (0.71), 1.559 (0.80), 1.574 (1.06), 1.584 (0.78), 1.598 (0.77), 1.681 (0.50), 1.696 (0.77), 1.711 (0.82), 1.721 (0.80), 1.755 (0.47), 1.988 (1.85), 2.257 (16.00), 2.303 (0.44), 4.018 (0.45), 4.035 (0.45), 4.684 (0.76), 4.700 (1.44), 4.715 (1.41), 4.729 (0.74), 7.098 (1.05), 7.119 (3.75), 7.136 (3.06), 7.224 (1.05), 7.238 (1.32), 7.243 (1.63), 7.257 (1.32), 7.277 (0.61), 7.583 (5.97), 7.599 (3.30), 7.605 (3.58), 9.600 (3.47).

Промежуточное соединение 79.

4-Бром-5-фтор-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



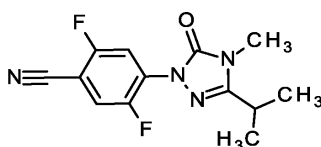
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 76 из промежуточного соединения 66 и пентан-3-амина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.62$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=372$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.849 (6.80), 0.868 (16.00), 0.889 (13.47), 0.908 (4.47), 1.236 (7.73), 1.251 (7.64), 1.354 (1.75), 1.372 (2.45), 1.391 (2.90), 1.410 (2.75), 1.429 (1.79), 1.494 (0.58), 1.512 (1.53), 1.526 (2.19), 1.544 (2.51), 1.559 (2.27), 1.571 (1.81), 1.596 (1.55), 1.612 (1.25), 1.626 (0.97), 1.638 (0.97), 3.761 (1.08), 3.780 (1.28), 4.681 (0.79), 4.696 (1.44), 4.711 (1.42), 4.726 (0.75), 7.524 (2.62), 7.538 (2.63), 7.564 (2.68), 7.587 (2.65), 7.851 (1.45), 7.873 (1.44).

Промежуточное соединение 80.

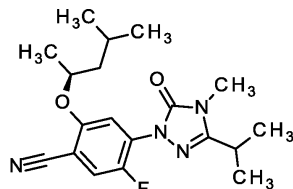
2,5-Дифтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензонитрил



4-Метил-5-(пропан-2-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (2.91 г, 20.6 ммоль) и карбонат калия (5.70 г, 41.2 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (50 мл). Добавили 2,4,5-трифторбензонитрил (2.4 мл, 21 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Смесь охладили и осадок отфильтровали. Твердые вещества промыли ацетонитрилом и объединенные фазы сконцентрировали. Полученное твердое вещество промыли, измельчили в порошок гексанами и отфильтровали. Твердые вещества промыли гексанами и высушили с выходом целевого продукта (5.3 г, 91% выхода).

Промежуточное соединение 81.

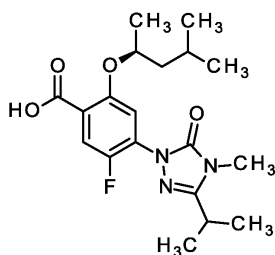
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензонитрил



Гидрид натрия (115 мг, 60% чистоты, 2.87 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Добавили (2S)-4-метилпентан-2-ол (230 мкл, 1.8 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили 2,5-дифтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензонитрил (промежуточное соединение 80, 400 мг, 1.44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию резко охладили метанолом (5 мл) и водой (2 мл) и сконцентрировали. Полученный остаток растворили в этилацетате, промыли водой (2×), высушили и сконцентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с выходом целевого продукта (358 мг, 69% выхода).

Промежуточное соединение 82.

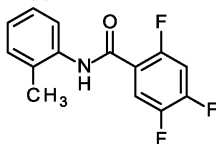
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензойная кислота



5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензонитрил (промежуточное соединение 81, 328 мг, 910 мкмоль) растворили в этаноле (3 мл). Добавили раствор гидроксида натрия (~22% в воде, 3 мл) и смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и сконцентрировали. Остаток разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Водный слой окислили до pH 3 с помощью 1N соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×) и объединенные органические фракции высушили и сконцентрировали. С помощью препаративной обратно-фазовой хроматографии получили выход целевого продукта (262 мг, 75% выхода).

Промежуточное соединение 83.

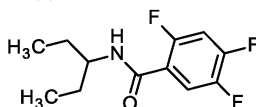
2,4,5-Трифтор-N-(2-метилфенил)бензамид



2,4,5-Трифторбензойная кислота (6.00 г, 34.1 ммоль) и 2-метиланилин (5.48 г, 51.1 ммоль) растворили в дихлорметане (100 мл). Добавили триэтиламин (6.88 г, 68.1 ммоль) и НАТУ (19.4 г, 51.1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промыли водным раствором соляной кислоты (1N), насыщенным раствором карбоната натрия и бромом. Органический слой высушили и сконцентрировали с выходом 7.6 г целевого продукта (84% выхода).

Промежуточное соединение 84.

2,4,5-Трифтор-N-(пентан-3-ил)бензамид

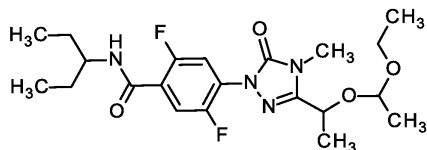


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 83 с помощью 2,4,5-трифторбензойной

кислоты и пентан-3-амина.

Промежуточное соединение 85.

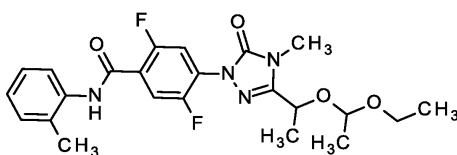
4-{3-[1-(1-Этоксизтокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифтор-N-(пентан-3-ил)бензамид



2,4,5-Трифтор-N-(пентан-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 84, 1.00 г, 4.08 ммоль) и 5-[1-(1-этоксизтокси)этил]-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 4, 1.00 г, 4.65 ммоль) растворили в ацетонитриле (20 мл). Добавили карбонат калия (1.00 г, 7.24 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Смесь сконцентрировали, суспендировали в воде и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили и сконцентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с выходом целевого продукта (300 мг, 16% выхода).

Промежуточное соединение 86.

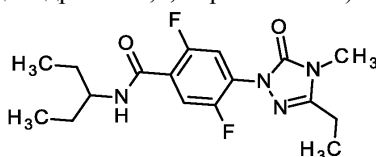
4-{3-[1-(1-Этоксизтокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2,5-дифтор-N-(2-метилфенил)бензамид



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 83 с использованием промежуточного соединения 4.

Промежуточное соединение 87.

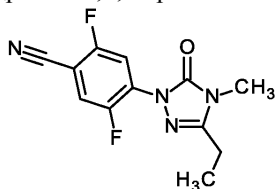
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифтор-N-(пентан-3-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 85 с использованием промежуточного соединения 84 и 3-этил-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

Промежуточное соединение 88.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензонитрил

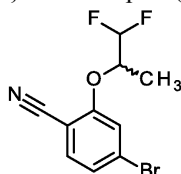


5-Этил-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (3.00 г, 23.6 ммоль) и карбонат калия (6.52 г, 47.2 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (50 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником на протяжении ночи. Смесь отфильтровали и фильтпрессную лепёшку промыли ацетонитрилом. Растворитель сконцентрировали и остаток измелчили в порошок гексанами с выходом целевого промежуточного соединения.

LC-MS (Метод А): $R_t=0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z=265$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 89.

4-Бром-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси} бензонитрил (рацемическое соединение)



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 62 из 4-бром-2-фторбензонитрила и 1,1-дифторпропан-2-ола.

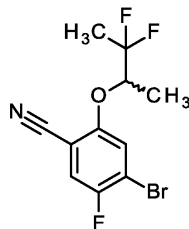
LC-MS (Метод А): $R_t=1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z=276$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.331 (16.00), 1.344 (9.60), 1.347 (15.75), 2.518 (2.46), 2.522 (1.72), 2.673 (0.49), 3.350 (3.94), 3.380 (4.43), 3.387 (1.48), 3.401 (1.35), 3.404 (1.72), 3.409 (0.49), 3.414

(0.49), 3.416 (0.49), 5.072 (0.74), 5.080 (0.86), 5.088 (0.86), 5.096 (0.98), 5.100 (1.48), 5.108 (1.60), 5.116 (1.48), 5.124 (1.60), 5.136 (0.86), 5.144 (0.74), 5.152 (0.62), 6.108 (2.58), 6.115 (2.46), 6.245 (4.80), 6.252 (4.92), 6.381 (2.22), 6.389 (2.34), 7.362 (8.25), 7.366 (7.51), 7.383 (8.12), 7.386 (8.86), 7.707 (15.14), 7.727 (13.54), 7.740 (9.60), 7.744 (9.48).

Промежуточное соединение 90.

4-Бром-2-{{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}}-5-фторбензонитрил (рацемическое соединение)

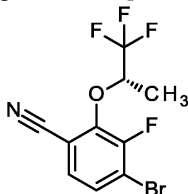


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 62 из 4-бром-2,5-дифторбензонитрила и 3,3-дифторбутан-2-ола.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.343 (12.26), 1.359 (12.22), 1.665 (8.25), 1.692 (0.75), 1.714 (16.00), 1.763 (7.25), 2.518 (1.70), 2.522 (1.10), 2.727 (2.33), 2.888 (2.89), 3.318 (0.56), 3.347 (0.56), 5.009 (0.92), 5.016 (0.51), 5.025 (1.05), 5.031 (1.32), 5.040 (0.76), 5.047 (1.30), 5.055 (1.04), 5.062 (0.52), 5.071 (0.91), 5.756 (1.06), 7.896 (6.28), 7.910 (6.32), 7.972 (9.05), 7.993 (8.72), 8.149 (0.67), 8.162 (0.72), 8.166 (0.75), 8.170 (0.72), 8.179 (0.72), 8.184 (0.83), 8.186 (0.81), 8.200 (0.68).

Промежуточное соединение 91.

4-Бром-3-фтор-2-{{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}}бензонитрил

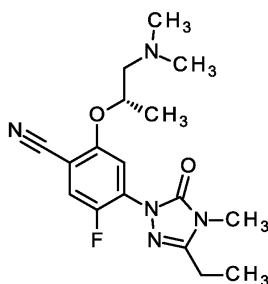


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 62 из 4-бром-2,3-дифторбензонитрила и (S)-1,1,1-трифторпропанола.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.378 (1.16), 1.395 (1.13), 1.437 (1.13), 1.453 (1.16), 1.525 (15.67), 1.541 (16.00), 2.518 (1.82), 2.523 (1.27), 2.728 (4.04), 2.888 (4.76), 5.172 (1.31), 5.189 (3.21), 5.205 (4.23), 5.221 (3.08), 5.236 (1.19), 7.656 (4.97), 7.661 (5.29), 7.678 (9.93), 7.682 (11.32), 7.719 (9.88), 7.734 (9.24), 7.741 (5.13), 7.756 (4.79), 7.763 (0.86), 7.950 (0.58).

Промежуточное соединение 92.

2-{{[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензонитрил

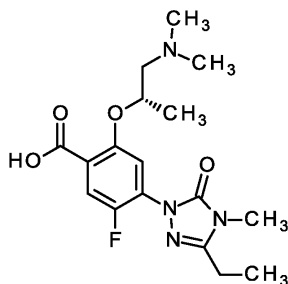


К раствору (2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола (234 мг, 2.27 ммоль) в THF (16 мл, 200 ммоль), охладили до 0°C, медленно добавили гидрид натрия (90.8 мг, 60% в минеральном масле, 2.27 ммоль). Добавили 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифторбензонитрил (промежуточное соединение 88, 500 мг, 1.89 ммоль) в виде раствора в THF (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и нагревали до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакцию резко охладили брином и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали с выходом целевого промежуточного соединения (600 мг, 91% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =0.63 мин; MS (ESIpos): m/z =349 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 93.

2-{{[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензойная кислота

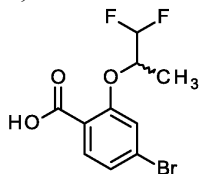


К раствору 2-{{(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил}окси}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензонитрила (промежуточное соединение 92, 600 мг, 1.73 ммоль) в этаноле (20 мл) добавили водный гидроксид натрия (2N, 20 мл) и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Полученный раствор охладили до комнатной температуры и разбавили водой. Водную фазу промыли этилацетатом, окислили соляной кислотой (1N) и промыли дихлорметаном. Водную фазу сконцентрировали и остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом целевого промежуточного соединения (230 мг, 36% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z=367$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 94.

4-Бром-2-{{1,1-дифторпропан-2-ил}окси} бензойная кислота (рацемическое соединение)



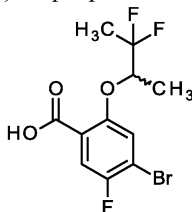
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 65 из промежуточного соединения 89.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z=295$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.281 (15.80), 1.297 (16.00), 2.518 (2.76), 2.523 (1.90), 4.864 (0.72), 4.873 (0.92), 4.880 (0.96), 4.892 (1.38), 4.901 (1.40), 4.909 (1.37), 4.918 (1.44), 4.928 (0.93), 4.936 (0.86), 4.944 (0.67), 6.017 (2.51), 6.026 (2.42), 6.155 (3.98), 6.163 (3.96), 6.292 (2.14), 6.300 (2.21), 7.252 (7.16), 7.256 (7.23), 7.272 (7.63), 7.277 (7.92), 7.517 (10.22), 7.521 (9.92), 7.559 (15.54), 7.580 (13.27).

Промежуточное соединение 95.

4-Бром-2-{{3,3-дифторбутан-2-ил}окси}-5-фторбензойная кислота (рацемическое соединение)



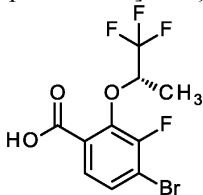
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 65 из промежуточного соединения 90.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z=327$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.282 (13.39), 1.298 (13.29), 1.346 (0.58), 1.362 (0.57), 1.644 (0.63), 1.654 (8.31), 1.693 (1.28), 1.703 (16.00), 1.751 (7.31), 2.518 (2.11), 2.522 (1.44), 4.847 (0.98), 4.854 (0.65), 4.863 (1.13), 4.870 (1.87), 4.878 (0.76), 4.886 (1.91), 4.893 (1.06), 4.901 (0.70), 4.908 (0.93), 7.587 (10.62), 7.610 (9.76), 7.670 (6.89), 7.684 (7.00), 7.751 (0.69), 7.766 (0.70), 7.772 (0.68), 7.788 (0.66), 7.866 (0.68), 7.880 (0.68), 7.890 (0.69), 7.904 (0.66).

Промежуточное соединение 96.

4-Бром-3-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси} бензойная кислота



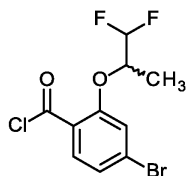
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 65 из промежуточного соединения 91.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.20$ мин; MS (ESIneg): $m/z=329$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.303 (0.76), 1.343 (1.08), 1.353 (1.37), 1.360 (1.30), 1.368 (1.19), 1.443 (15.98), 1.458 (16.00), 2.518 (2.59), 2.523 (1.81), 4.910 (1.21), 4.926 (3.04), 4.942 (3.93), 4.958 (2.92), 4.974 (1.23), 5.758 (1.44), 7.535 (4.20), 7.539 (4.02), 7.557 (8.36), 7.561 (10.33), 7.584 (8.25), 7.588 (1.84), 7.599 (7.64), 7.605 (3.10), 7.609 (0.89), 7.620 (3.90), 13.488 (0.63).

Промежуточное соединение 97.

4-Бром-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}бензоилхлорид (рацемическое соединение)

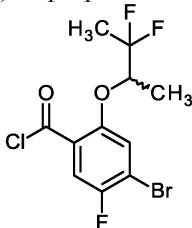


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 68 из промежуточного соединения 94.

LC-MS (Метод А) [метилловый эфир]: MS (ESIpos): $m/z=308$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98.

4-Бром-2-{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-5-фторбензоилхлорид (рацемическое соединение)

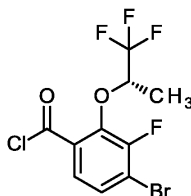


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 68 из промежуточного соединения 95.

LC-MS (Метод А) [метилловый эфир]: MS (ESIpos): $m/z=340$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 99.

4-Бром-3-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензоилхлорид

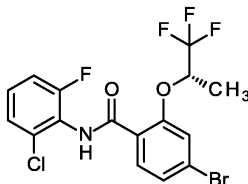


Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 68 из промежуточного соединения 96.

LC-MS (Метод А) [метилловый эфир]: MS (ESIpos): $m/z=344$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 100.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



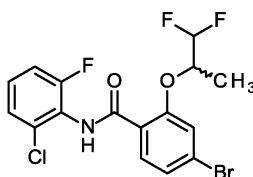
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 69 и 2-хлор-6-фторанилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.41$ мин; MS (ESIpos): $m/z=440$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.448 (6.01), 1.464 (6.02), 2.085 (16.00), 2.518 (1.99), 2.523 (1.32), 5.477 (0.92), 5.492 (1.19), 5.509 (0.89), 5.758 (5.07), 7.320 (0.62), 7.340 (1.42), 7.357 (0.90), 7.364 (1.25), 7.374 (2.05), 7.394 (3.12), 7.408 (1.65), 7.419 (2.92), 7.425 (3.65), 7.440 (0.76), 7.504 (2.49), 7.524 (1.85), 7.674 (2.93), 9.864 (4.29).

Промежуточное соединение 101.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}бензида (рацемическое соединение)



Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 97 и 2-хлор-6-фторанилина.

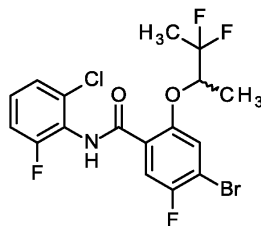
LC-MS (Метод А): $R_t=1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z=422$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.363 (16.00), 1.378 (16.00), 2.518 (7.70), 2.523 (5.05), 3.300 (0.84), 3.377 (0.60), 5.075 (1.92), 5.085 (1.86), 5.091 (1.86), 5.101 (1.92), 5.758 (1.50), 6.127 (1.92), 6.136

(1.86), 6.265 (3.61), 6.273 (3.67), 6.403 (1.80), 6.411 (1.80), 7.319 (1.86), 7.323 (2.17), 7.342 (9.50), 7.362 (7.76), 7.367 (9.08), 7.378 (2.59), 7.392 (2.11), 7.398 (4.63), 7.411 (4.93), 7.418 (4.03), 7.427 (9.26), 7.432 (10.89), 7.447 (2.59), 7.452 (2.05), 7.632 (12.15), 7.653 (7.34), 9.699 (11.49).

Промежуточное соединение 102.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-5-фторбензамида (рацемическое соединение)



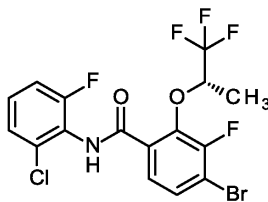
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 98 и 2-хлор-6-фторанилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.42$ мин; MS (ESIpos): $m/z=454$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.72), 1.172 (9.81), 1.190 (4.75), 1.237 (1.07), 1.332 (12.43), 1.347 (12.37), 1.383 (0.42), 1.642 (8.41), 1.691 (16.00), 1.712 (0.70), 1.739 (7.28), 1.987 (15.86), 2.084 (11.61), 2.518 (7.06), 2.522 (4.84), 4.000 (1.15), 4.017 (3.46), 4.035 (3.49), 4.053 (1.15), 4.988 (0.84), 5.011 (1.60), 5.028 (1.60), 5.050 (0.76), 7.327 (1.21), 7.331 (1.32), 7.347 (2.53), 7.350 (3.15), 7.357 (1.57), 7.367 (1.91), 7.374 (2.36), 7.383 (1.55), 7.397 (1.29), 7.403 (2.98), 7.417 (3.37), 7.423 (3.04), 7.429 (6.16), 7.435 (8.69), 7.449 (1.74), 7.455 (1.27), 7.543 (5.01), 7.564 (5.06), 7.763 (4.44), 7.777 (4.44), 9.933 (5.48).

Промежуточное соединение 103.

4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-3-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



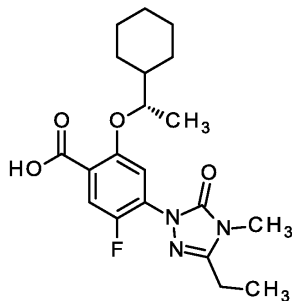
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 70 из промежуточного соединения 99 и 2-хлор-6-фторанилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.43$ мин; MS (ESIpos): $m/z=458$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.053 (0.80), 1.330 (0.50), 1.348 (0.50), 1.363 (0.57), 1.378 (0.46), 1.418 (15.92), 1.434 (16.00), 2.518 (4.32), 2.523 (3.05), 4.945 (1.22), 4.961 (2.98), 4.977 (3.86), 4.993 (2.79), 5.010 (1.07), 7.345 (5.00), 7.348 (4.93), 7.365 (7.33), 7.369 (7.98), 7.376 (2.18), 7.385 (2.29), 7.393 (3.02), 7.400 (1.87), 7.414 (1.37), 7.421 (3.63), 7.434 (4.35), 7.443 (8.10), 7.450 (8.78), 7.464 (1.83), 7.469 (1.03), 7.660 (3.78), 7.675 (4.09), 7.681 (3.63), 7.696 (3.32), 10.345 (6.42).

Промежуточное соединение 104.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензойная кислота



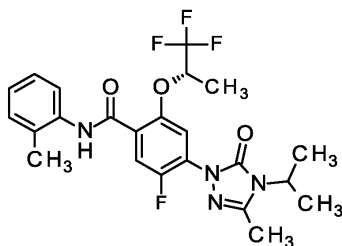
Синтезирован по аналогии с промежуточным соединением 39 из промежуточного соединения 15 и (1S)-1-циклогексилэтанола.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=392$ $[M+H]^+$.

Экспериментальный раздел - примеры.

Пример 1.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



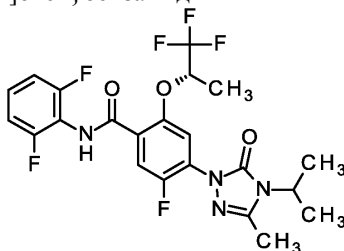
К перемешанному при 0°C раствору 5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензойной кислоты (промежуточное соединение 39, 98.0 мг, 0.25 ммоль, 1.00 экв.) и каталитическому DMF в безводном DCM (0.65 мл, 0.40 моль/л) каплями добавили оксалилхлорид (34.9 мг, 0.28 ммоль, 1.10 экв.). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч и сконцентрировали при пониженном давлении. Раствор остатка в безводном DCM (0.83 мл, 0.30 моль/л) каплями добавили к перемешанному при 0°C раствору о-толуидина (29.5 мг, 0.28 ммоль, 1.10 экв.) и триэтиламина (27.8 мг, 0.28 ммоль, 1.10 экв.) в безводном DCM (0.92 мл, 0.30 моль/л). После полного добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Водную 1.0M соляную кислоту добавили к смеси и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические экстракты промыли брином, высушили (сульфат магния) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат) с выходом целевого продукта (103 мг, 86%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.62 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.83-4.98 (q, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z=481 (M+H)⁺.

Пример 2.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



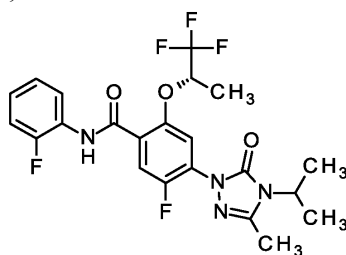
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 39 и 2,6-дифторанилина.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.85-4.99 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z=503 (M+H)⁺.

Пример 3.

5-Фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



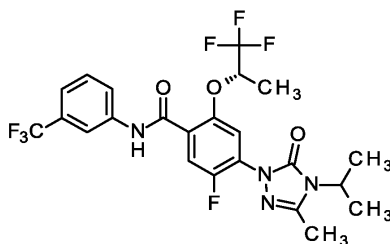
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 39 и 2-фторанилина.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.86-5.01 (m, 1H), 7.04-7.23 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (td, 1H), 9.77 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z=485 (M+H)⁺.

Пример 4.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-[3-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



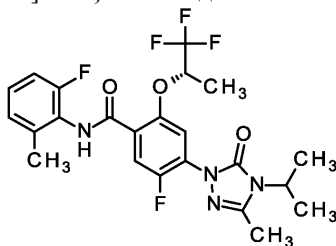
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 39 и 3-(трифторметил)анилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=535$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



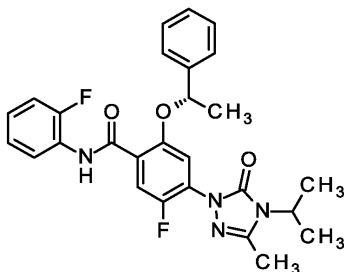
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 39 и 2-фтор-6-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.87 - 5.00 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=499$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 6.

5-Фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид



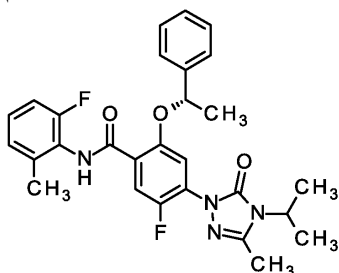
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 41 и 2-фторанилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.52 (d, 6H), 1.84 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.04-7.44 (m, 9H), 8.11 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 10.5 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=493$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 7.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид



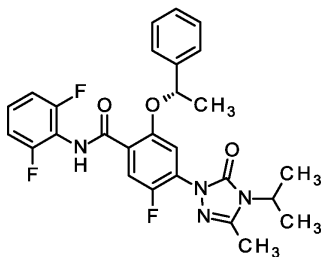
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 41 и 2-фтор-6-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.78 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 9.59 (s, 1H).

MS (ESI^{neg}): $m/z=505$ (M-H)⁻.

Пример 8.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид



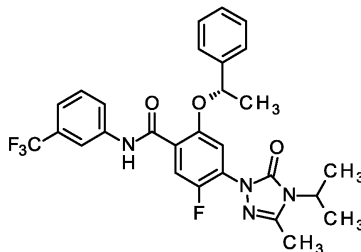
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 41 и 2,6-дифторанилина.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.31 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.17-7.46 (m, 7H), 8.10 (d, 1H) 9.72 (s, 1H).

MS (ESI^{pos}): $m/z=511$ (M+H)⁺.

Пример 9.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид



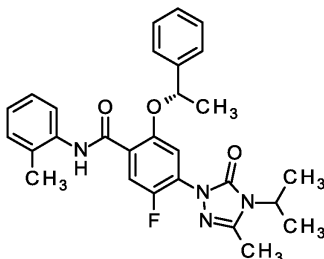
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 41 и 3-(трифторметил)анилина.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.55 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.32-7.49 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.2 (s, 1H).

MS (ESI^{neg}): $m/z=541$ (M-H)⁻.

Пример 10.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид



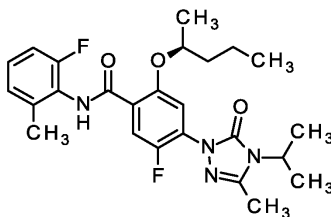
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 41 и 2-метиланилина.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.79 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.62 (q, 1H), 7.06-7.42 (m, 9H), 8.02 (d, 1H) 8.14 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

MS (ESI^{pos}): $m/z=489$ (M+H)⁺.

Пример 11.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



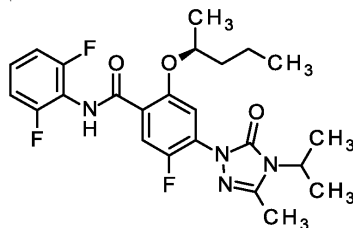
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 42 и 2-фтор-6-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=473$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 12.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



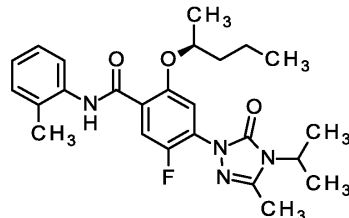
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 42 и 2,6-дифторанилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.38-1.55 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.60-4.73 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.69 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=477$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 13.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



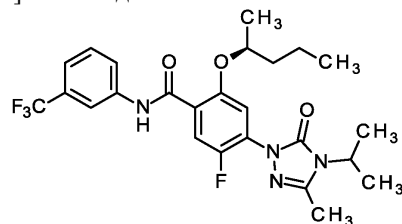
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 42 и 2-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=455$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 14.

5-Фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид



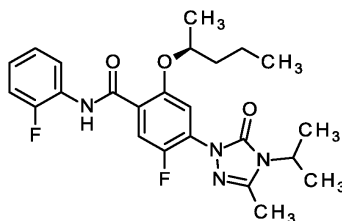
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 42 и 3-(трифторметил)анилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.70-1.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=509$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 15.

5-Фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



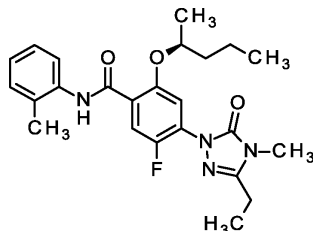
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 42 и 2-фторанилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.63-1.79 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.73 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (td, 1H), 10.5 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=457$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 16.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



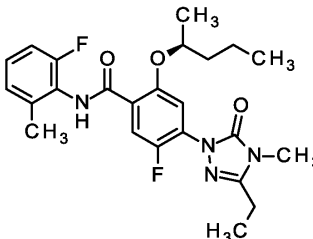
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 1H), 7.11 (td, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.65 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=441$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 17.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



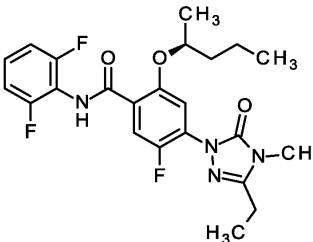
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-фтор-6-метиланилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=459$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 18.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



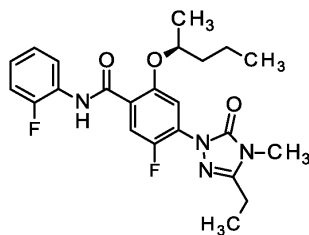
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2,6-дифторанилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.92 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.68 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=463$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 19.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



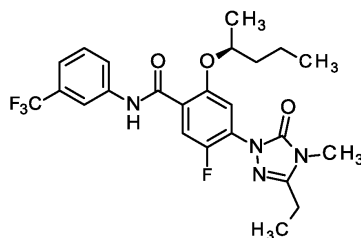
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-фторанилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.02-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (td, 1H), 10.5 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=445$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид



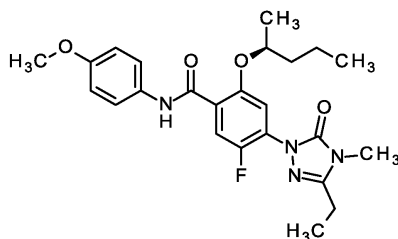
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 3-(трифторметил)анилина.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.99 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.64 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.70-1.99 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.60-4.72 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 10.3 (s, 1H).

MS (ESIpos): $m/z=495$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21.

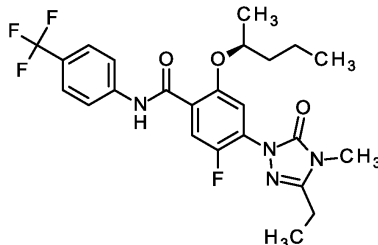
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 4-метоксианилина.

Пример 22.

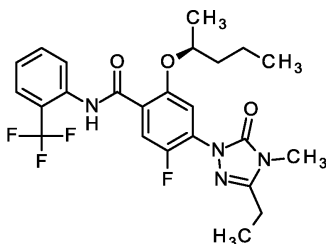
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[4-(трифторметил)фенил]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 4-(трифторметил)анилина.

Пример 23.

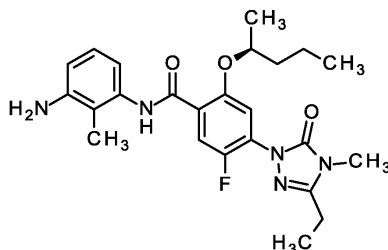
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[2-(трифторметил)фенил]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-(трифторметил)анилина.

Пример 24.

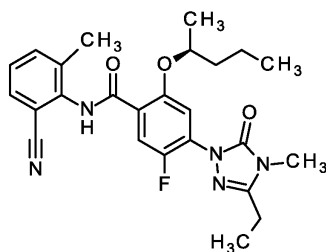
N-(3-Амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-метилбензол-1,3-диамина.

Пример 25.

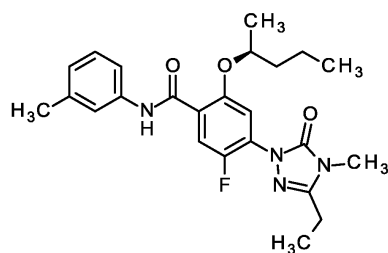
N-(2-Циано-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-амино-3-метилбензонитрила.

Пример 26.

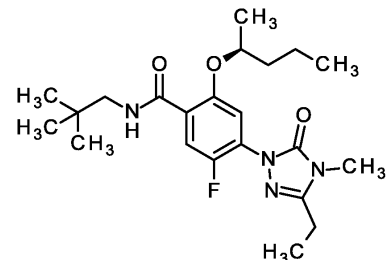
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(3-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и m-толуидина.

Пример 27.

N-(2,2-Диметилпропил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

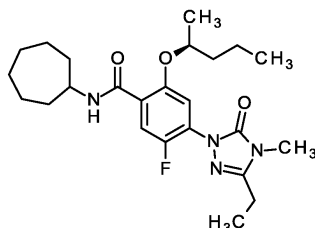


Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2,2-диметилпропан-1-

амина.

Пример 28.

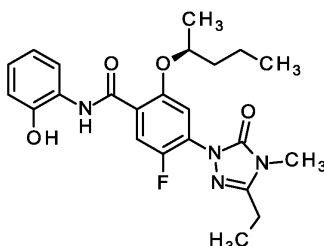
N-Циклогептил-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и циклогептанамина.

Пример 29.

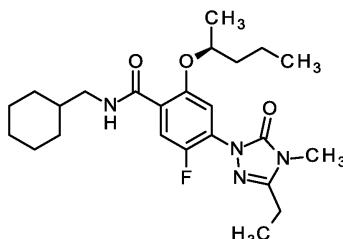
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-гидроксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-аминфенола.

Пример 30.

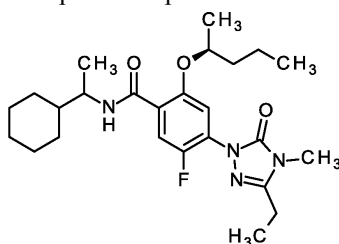
N-(Циклогексилметил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 1-циклогексилметанамина.

Пример 31.

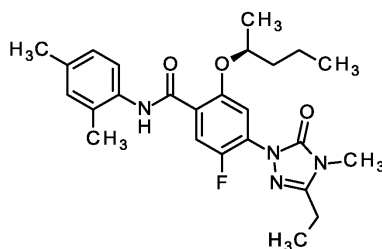
N-(1-Циклогексилэтил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 1-циклогексилэтанамина.

Пример 32.

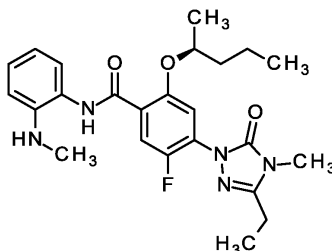
N-(2,4-Диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2,4-диметиланилина.

Пример 33.

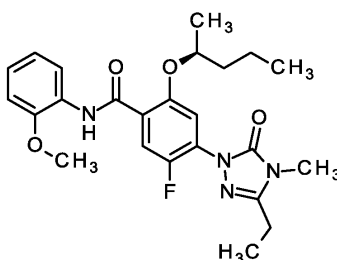
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[2-(метиламино)фенил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и N-метилбензол-1,2-диамина.

Пример 34.

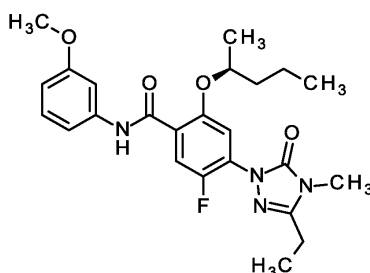
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-метоксианилина.

Пример 35.

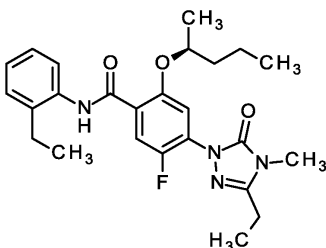
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(3-метоксифенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 3-метоксианилина.

Пример 36.

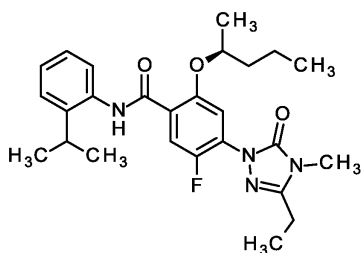
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2-этилфенил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-этиланилина.

Пример 37.

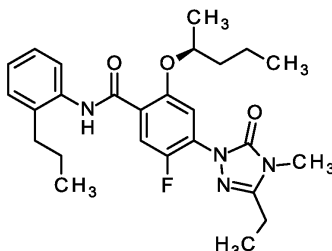
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[2-(пропан-2-ил)фенил]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-изопропиланилина.

Пример 38.

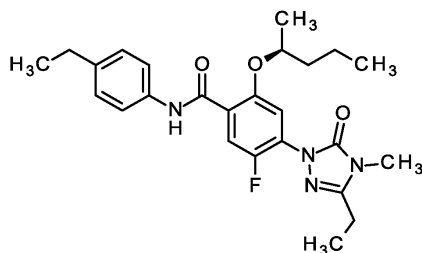
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-(2-пропилфенил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 2-пропиланилина.

Пример 39.

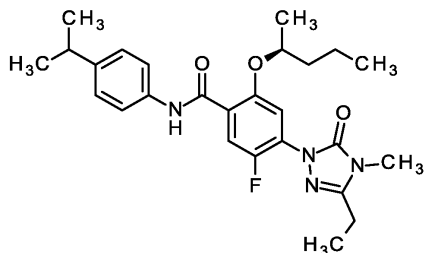
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(4-этилфенил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 4-этиланилина.

Пример 40.

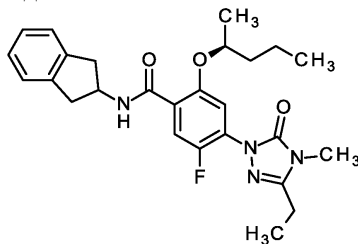
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]-N-[4-(пропан-2-ил)фенил]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 4-изопропиланилина.

Пример 41.

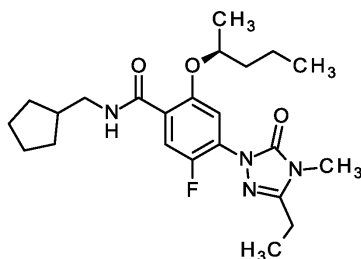
N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и индан-2-амина.

Пример 42.

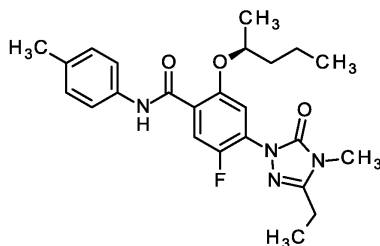
N-(Циклопентилметил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и 1-циклопентилметанамина.

Пример 43.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

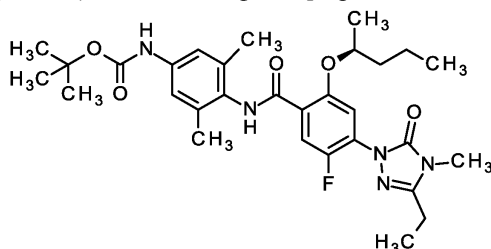


Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и p-толуидина.

Пример 44.

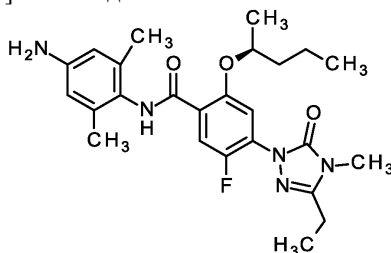
N-(4-Амино-2,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид.

Этап А: трет-бутил [4-(4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензоил)амино)-3,5-диметилфенил]карбамат



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 44 и трет-бутил (4-амино-3,5-диметилфенил)карбамат.

Этап В: N-(4-амино-2,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

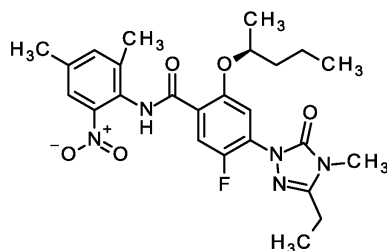


Промежуточное соединение из этапа А растворили в метаноле и газ хлороводорода пробулькивали через реакцию в течение 20 мин. Растворитель выпарили с выходом чистого продукта.

Пример 45.

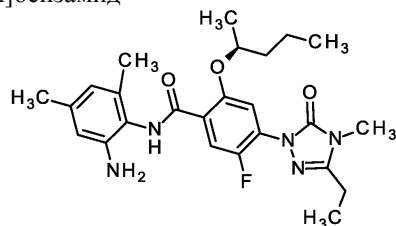
N-(2-Амино-4,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид.

Этап А: N-(2,4-диметил-6-нитрофенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензойную кислоту (промежуточное соединение 44, 100 мг, 285 мкмоль) и 2,4-диметил-6-нитроанилин (47.0 мг, 283 мкмоль) растворили в THF (10 мл) и пиридине (1 мл). Добавили фосфорилхлорид (500 мкл, 5.4 ммоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь сконцентрировали и неочищенный продукт очистили с помощью препаративной TLC с выходом целевого промежуточного соединения (70 мг, 49% выхода).

Этап В: N-(2-амино-4,6-диметилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

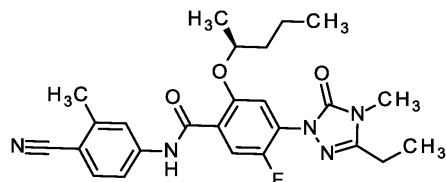


N-(2,4-Диметил-6-нитрофенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид (промежуточное соединение из этапа А, 70.0 мг, 140 мкмоль) растворили в метаноле (20 мл). Никель Ренея (10 мг) добавили и смесь перемешивали в атмосфере водорода на протяжении ночи. Реакционную смесь отфильтровали и сконцентрировали и неочищенный продукт очистили с помощью препаративной TLC с выходом целевого промежуточного соединения (22 мг, 33% выхода).

Пример 46.

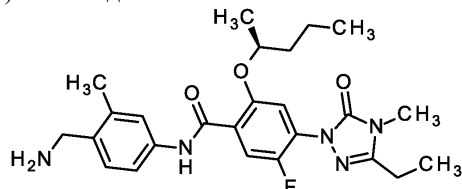
N-[4-(Аминометил)-3-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пентан-2-илокси)бензамид.

Этап А: N-(4-циано-3-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 45 (Этап А) из промежуточного соединения 44 и 4-амино-3-метилбензонитрила.

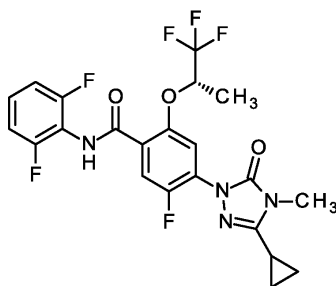
Этап В: N-[4-(аминометил)-3-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пентан-2-илокси)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 45 (Этап В) из промежуточного соединения 44.

Пример 47.

4-(3-Циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



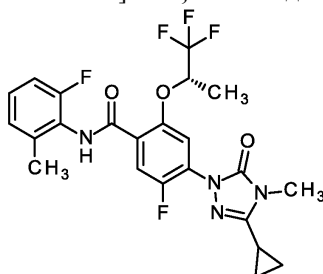
Этап А: 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-([(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси) бензойную кислоту (промежуточное соединение 54, 699 мг, 1.80 ммоль) растворили DCM (9 мл). Добавили DMF (14 мкл, 180 мкмоль) и затем оксалилхлорид (190 мкл, 2.2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию сконцентрировали с выходом целевого хлорангирида (648 мг, 88%), который использовали непосредственно на следующем этапе.

Этап В: 4-(3-циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-([(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси) бензоилхлорид (промежуточное соединение из этапа А, 143 мг, 351 мкмоль) растворили в DCM (2 мл) и добавили к раствору 2,6-дифторанилина (42 мкл, 390 мкмоль) и триэтиламина (54 мкл, 390 мкмоль) в DCM (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию сконцентрировали и очистили с помощью препаративной хроматографии (вода + 0.1% муравьиной кислоты/ацетонитрил градиент) с выходом целевого продукта (63.5 мг, 97% чистоты, 35% выхода). LC-MS (Метод А): $R_t=1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.893 (1.75), 0.899 (1.96), 0.906 (1.85), 0.911 (1.88), 0.920 (0.81), 0.972 (0.81), 0.981 (1.83), 0.987 (1.37), 0.992 (1.24), 1.002 (1.96), 1.007 (1.37), 1.424 (3.81), 1.439 (3.78), 1.975 (0.61), 1.983 (0.69), 1.995 (1.17), 2.008 (0.63), 2.327 (0.71), 2.518 (3.02), 2.523 (2.03), 2.669 (0.74), 3.324 (16.00), 5.279 (0.61), 5.294 (0.81), 7.189 (1.14), 7.210 (2.39), 7.230 (1.50), 7.407 (0.81), 7.514 (1.45), 7.529 (1.47), 7.549 (1.63), 7.573 (1.57), 9.963 (3.50).

Пример 48.

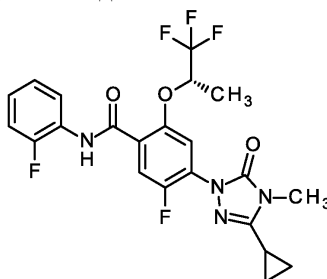
4-(3-Циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-([(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси) бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 54 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.28$ мин; MS (ESIpos): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

Пример 49.

4-(3-Циклопропил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-([(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси) бензамид



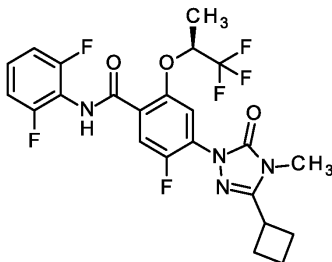
Синтезирован из промежуточного соединения 54 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=483$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 0.990 (1.13), 0.996 (2.27), 0.999 (1.38), 1.002 (1.74), 1.006 (1.83), 1.010 (1.47), 1.015 (5.11), 1.018 (2.51), 1.186 (1.84), 1.499 (1.43), 1.581 (3.60), 1.596 (3.60), 1.657 (1.14), 3.359 (16.00), 7.030 (0.99), 7.039 (0.79), 7.044 (1.46), 7.071 (0.95), 7.341 (1.58), 7.354 (1.57), 8.059 (2.00), 8.088 (2.04), 8.465 (0.91), 8.470 (0.98).

Пример 50.

4-(3-Циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-

2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси} бензамид

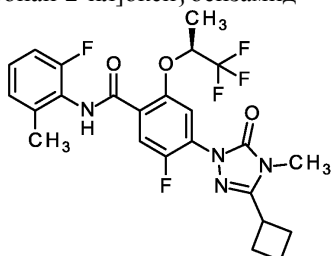


Синтезирован из промежуточного соединения 55 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.31$ мин; MS (ESIpos): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.96), 1.434 (4.95), 1.450 (4.91), 1.914 (0.75), 2.034 (0.66), 2.055 (1.18), 2.078 (1.01), 2.083 (1.01), 2.105 (0.66), 2.280 (0.92), 2.285 (1.05), 2.296 (1.36), 2.304 (3.86), 2.317 (2.41), 2.325 (5.35), 2.337 (1.62), 2.346 (1.71), 2.518 (5.39), 2.523 (3.55), 2.665 (0.88), 2.669 (1.18), 2.674 (0.83), 3.152 (16.00), 3.613 (1.05), 3.634 (1.58), 3.654 (1.01), 5.300 (0.79), 5.317 (1.01), 5.332 (0.75), 7.191 (1.40), 7.212 (2.89), 7.232 (1.75), 7.407 (0.92), 7.568 (3.51), 7.583 (1.88), 7.592 (2.10), 9.982 (2.72).

Пример 51.

4-(3-Циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси} бензамид



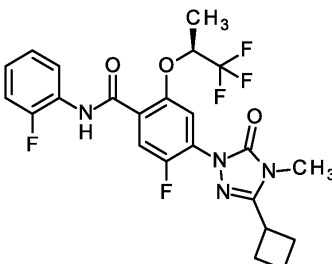
Синтезирован из промежуточного соединения 55 и 2-фтор-6-метиланилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z=511$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.434 (4.63), 1.450 (4.60), 2.057 (0.89), 2.080 (0.80), 2.084 (0.80), 2.273 (11.08), 2.305 (2.80), 2.313 (1.22), 2.317 (1.56), 2.326 (4.06), 2.347 (1.13), 2.351 (0.90), 2.518 (2.48), 2.522 (1.65), 2.668 (0.69), 3.154 (16.00), 3.611 (0.78), 3.614 (0.81), 3.633 (1.19), 3.635 (1.16), 3.654 (0.77), 3.656 (0.75), 5.360 (0.96), 7.119 (1.50), 7.124 (1.44), 7.136 (1.64), 7.145 (0.92), 7.228 (0.75), 7.242 (0.80), 7.249 (1.05), 7.549 (2.62), 7.563 (2.05), 7.574 (3.13), 7.577 (2.32), 9.803 (2.69).

Пример 52.

4-(3-Циклобутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси} бензамид

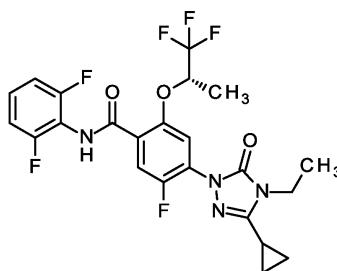


Синтезирован из промежуточного соединения 55 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.478 (4.55), 1.494 (4.51), 2.056 (1.02), 2.078 (0.88), 2.083 (0.88), 2.297 (1.08), 2.305 (3.20), 2.313 (1.47), 2.318 (1.84), 2.326 (4.39), 2.337 (1.09), 2.347 (1.31), 2.351 (1.01), 2.518 (2.20), 2.523 (1.41), 3.154 (16.00), 3.613 (0.88), 3.615 (0.91), 3.634 (1.26), 3.636 (1.35), 3.655 (0.85), 3.658 (0.80), 5.432 (0.96), 7.211 (0.78), 7.216 (0.97), 7.219 (1.54), 7.223 (1.72), 7.226 (1.41), 7.230 (2.19), 7.238 (1.50), 7.244 (1.38), 7.299 (0.79), 7.305 (0.71), 7.326 (0.83), 7.617 (1.81), 7.631 (1.76), 7.738 (2.06), 7.765 (2.03), 8.083 (1.05), 8.088 (0.87), 10.021 (2.26).

Пример 53.

4-(3-Циклопропан-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси} бензамид

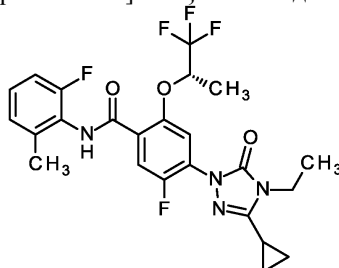


Синтезирован из промежуточного соединения 53 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.897 (1.19), 0.909 (4.05), 0.915 (4.68), 0.922 (4.54), 0.927 (4.40), 0.936 (2.17), 0.985 (1.82), 0.994 (4.26), 1.000 (3.21), 1.005 (2.93), 1.015 (4.61), 1.021 (3.28), 1.033 (1.19), 1.272 (6.85), 1.290 (16.00), 1.308 (7.06), 1.425 (9.15), 1.440 (9.15), 2.009 (0.70), 2.022 (1.40), 2.030 (1.61), 2.035 (0.98), 2.042 (2.79), 2.050 (1.05), 2.055 (1.47), 2.063 (1.33), 2.332 (1.54), 2.336 (0.70), 2.518 (8.31), 2.523 (5.66), 3.800 (1.89), 3.818 (6.01), 3.836 (5.94), 3.854 (1.75), 5.295 (1.47), 5.311 (1.89), 5.326 (1.40), 7.190 (2.79), 7.210 (5.87), 7.230 (3.63), 7.386 (1.33), 7.407 (1.96), 7.423 (0.98), 7.428 (1.05), 7.533 (3.63), 7.546 (6.71), 7.571 (3.84), 9.958 (8.87).

Пример 54.

4-(3-Циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

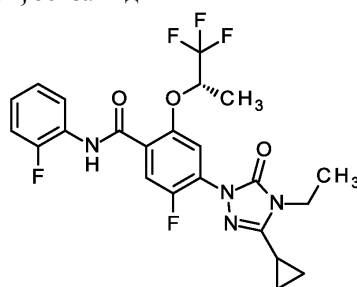


Синтезирован из промежуточного соединения 53 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.33$ мин; MS (ESIpos): $m/z=511$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.896 (0.75), 0.908 (2.62), 0.914 (2.86), 0.920 (2.62), 0.927 (2.78), 0.935 (1.23), 0.986 (1.11), 0.995 (2.60), 1.001 (1.90), 1.006 (1.75), 1.015 (2.78), 1.021 (1.98), 1.033 (0.75), 1.275 (4.37), 1.292 (10.11), 1.311 (4.40), 1.424 (6.95), 1.440 (6.95), 2.023 (0.90), 2.031 (1.00), 2.043 (1.77), 2.052 (0.64), 2.055 (0.95), 2.064 (0.87), 2.266 (16.00), 2.332 (1.11), 2.518 (6.61), 2.523 (4.22), 2.673 (1.13), 3.802 (1.16), 3.820 (3.83), 3.838 (3.78), 3.856 (1.08), 5.338 (1.08), 5.354 (1.41), 5.369 (1.03), 7.099 (0.87), 7.116 (2.32), 7.120 (2.24), 7.132 (2.47), 7.141 (1.41), 7.225 (1.05), 7.240 (1.16), 7.245 (1.59), 7.260 (1.18), 7.265 (0.80), 7.279 (0.64), 7.524 (3.83), 7.527 (4.78), 7.539 (3.04), 7.551 (3.70), 9.784 (4.09).

Пример 55.

4-(3-Циклопропил-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



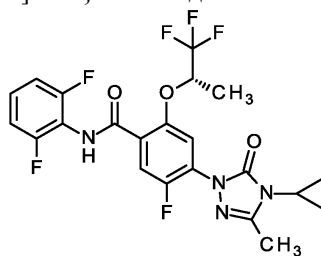
Синтезирован из промежуточного соединения 53 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.900 (1.23), 0.912 (4.19), 0.918 (4.67), 0.925 (4.36), 0.930 (4.44), 0.939 (1.94), 0.989 (1.86), 0.997 (4.24), 1.003 (3.15), 1.009 (2.89), 1.018 (4.58), 1.024 (3.18), 1.036 (1.16), 1.274 (7.04), 1.291 (16.00), 1.310 (7.11), 1.470 (9.74), 1.486 (9.70), 2.013 (0.75), 2.026 (1.44), 2.033 (1.61), 2.038 (0.94), 2.046 (2.82), 2.054 (1.05), 2.059 (1.49), 2.067 (1.32), 2.518 (3.16), 2.523 (2.19), 3.803 (1.92), 3.821 (6.23), 3.839 (6.06), 3.858 (1.79), 5.414 (1.57), 5.430 (2.03), 5.446 (1.48), 7.202 (1.36), 7.207 (1.61), 7.213 (2.02), 7.216 (3.19), 7.219 (3.64), 7.222 (3.01), 7.226 (4.64), 7.237 (3.22), 7.240 (3.13), 7.253 (0.84), 7.296 (1.68), 7.302 (1.52), 7.315 (1.21), 7.320 (1.52), 7.324 (1.79), 7.331 (1.02), 7.334 (1.02), 7.348 (1.03), 7.579 (3.85), 7.594 (3.81), 7.719 (4.45), 7.745 (4.44), 8.059 (1.25), 8.065 (1.13), 8.079 (2.23), 8.085

(1.83), 8.093 (1.08), 8.104 (1.08), 10.001 (4.27).

Пример 56.

4-(4-Циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

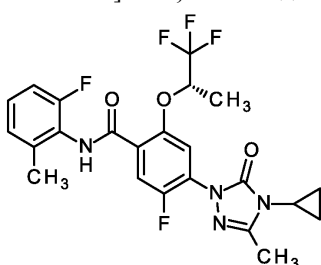


Синтезирован из промежуточного соединения 56 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.967 (1.74), 0.972 (3.20), 0.982 (3.59), 0.990 (8.16), 1.425 (4.50), 1.442 (4.51), 2.084 (1.22), 2.327 (1.22), 2.337 (16.00), 2.518 (2.48), 2.523 (1.66), 2.669 (0.61), 2.894 (0.78), 2.909 (1.37), 5.278 (0.73), 5.295 (0.95), 5.758 (1.12), 7.188 (1.41), 7.209 (2.92), 7.229 (1.81), 7.406 (0.99), 7.520 (1.75), 7.534 (1.78), 7.547 (2.01), 7.573 (1.90), 9.977 (4.24).

Пример 57.

4-(4-Циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

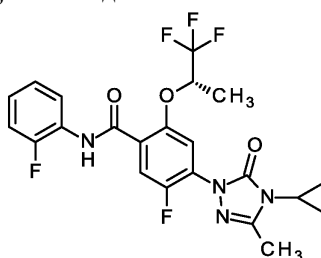


Синтезирован из промежуточного соединения 56 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.968 (1.57), 0.974 (3.00), 0.983 (3.36), 0.992 (7.39), 1.425 (5.20), 1.441 (5.20), 2.267 (11.89), 2.326 (1.03), 2.331 (1.55), 2.338 (16.00), 2.518 (2.46), 2.522 (1.62), 2.910 (1.28), 5.322 (0.83), 5.338 (1.08), 5.354 (0.77), 5.758 (0.60), 7.114 (1.82), 7.119 (1.72), 7.131 (1.89), 7.141 (1.06), 7.224 (0.79), 7.238 (0.87), 7.245 (1.15), 7.259 (0.91), 7.511 (2.15), 7.525 (2.46), 7.530 (2.96), 7.554 (2.57), 9.802 (3.10).

Пример 58.

4-(4-Циклопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

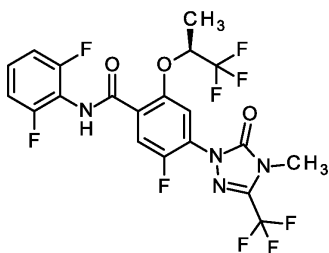


Синтезирован из промежуточного соединения 56 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.31$ мин; MS (ESIpos): $m/z=483$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.970 (1.58), 0.975 (3.12), 0.984 (3.26), 0.992 (8.02), 1.469 (4.52), 1.484 (4.50), 2.340 (16.00), 2.912 (1.27), 5.411 (0.94), 7.215 (1.46), 7.219 (1.71), 7.226 (2.10), 7.234 (1.39), 7.236 (1.45), 7.239 (1.50), 7.294 (0.77), 7.322 (0.82), 7.565 (1.78), 7.580 (1.76), 7.716 (2.09), 7.743 (2.00), 8.072 (1.01), 8.078 (0.85), 10.017 (2.23).

Пример 59.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

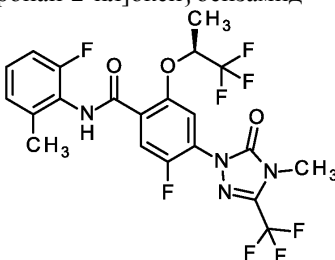


Синтезирован из промежуточного соединения 57 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.33$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=527$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (7.13), 1.454 (7.49), 2.323 (0.63), 2.327 (0.99), 2.332 (0.92), 2.523 (11.15), 2.665 (0.63), 2.669 (0.97), 2.673 (0.91), 3.406 (16.00), 5.267 (1.18), 5.283 (1.55), 5.299 (1.21), 7.193 (1.99), 7.214 (4.22), 7.234 (2.64), 7.392 (1.08), 7.408 (1.49), 7.428 (0.99), 7.637 (2.69), 7.646 (3.96), 7.651 (4.01), 7.670 (2.75), 10.084 (3.43).

Пример 60.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



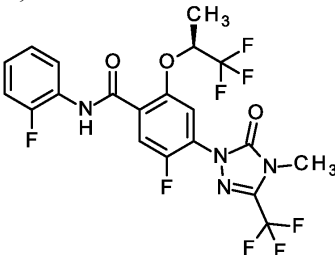
Синтезирован из промежуточного соединения 57 и 2-фтор-6-метиланилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.31$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=525$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (6.82), 1.455 (6.86), 2.278 (16.00), 2.518 (2.40), 2.522 (1.70), 3.408 (13.33), 5.292 (0.44), 5.309 (1.08), 5.324 (1.43), 5.340 (1.04), 5.356 (0.40), 7.104 (0.87), 7.120 (2.02), 7.126 (2.10), 7.137 (2.42), 7.147 (1.33), 7.231 (1.08), 7.245 (1.18), 7.250 (1.58), 7.265 (1.19), 7.270 (0.77), 7.284 (0.66), 7.631 (3.93), 7.637 (3.04), 7.652 (3.46), 7.655 (4.24), 9.891 (3.85).

Пример 61.

5-Фтор-N-(2-фторфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

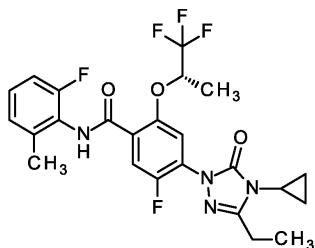


Синтезирован из промежуточного соединения 57 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.38$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=511$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.470 (7.46), 1.486 (7.50), 2.518 (2.27), 2.523 (1.68), 3.408 (16.00), 5.331 (0.51), 5.347 (1.22), 5.363 (1.60), 5.379 (1.17), 5.395 (0.45), 7.212 (0.98), 7.222 (2.82), 7.229 (3.48), 7.237 (2.90), 7.240 (2.38), 7.246 (3.34), 7.258 (0.66), 7.295 (1.35), 7.302 (0.93), 7.311 (0.73), 7.314 (0.82), 7.322 (1.40), 7.331 (0.86), 7.336 (0.65), 7.340 (0.59), 7.347 (0.77), 7.666 (3.06), 7.681 (3.04), 7.784 (3.78), 7.810 (3.74), 8.014 (1.04), 8.019 (0.75), 8.022 (0.76), 8.034 (1.54), 8.039 (1.25), 8.048 (0.85), 8.059 (0.94), 10.097 (4.20).

Пример 62.

4-(4-Циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

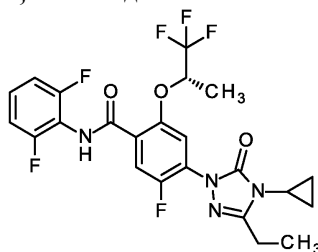


Синтезирован из промежуточного соединения 58 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z=511$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.972 (2.01), 0.978 (3.38), 0.981 (2.92), 0.990 (5.04), 0.996 (7.00), 1.005 (1.83), 1.235 (5.68), 1.254 (12.83), 1.273 (5.66), 1.428 (7.03), 1.444 (7.04), 2.269 (16.00), 2.518 (2.22), 2.523 (1.55), 2.720 (1.66), 2.739 (5.55), 2.757 (5.26), 2.776 (1.52), 2.897 (0.91), 2.905 (0.85), 2.912 (1.74), 2.919 (0.84), 2.923 (0.89), 2.928 (0.77), 5.319 (1.10), 5.335 (1.44), 5.352 (1.03), 7.100 (0.91), 7.116 (2.37), 7.121 (2.25), 7.133 (2.54), 7.143 (1.44), 7.226 (1.12), 7.240 (1.21), 7.246 (1.59), 7.261 (1.24), 7.266 (0.78), 7.280 (0.66), 7.517 (2.99), 7.533 (6.26), 7.558 (3.68), 9.796 (4.21).

Пример 63.

4-(4-Циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

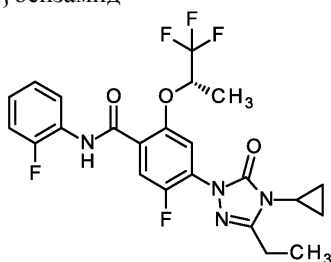


Синтезирован из промежуточного соединения 58 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.29$ мин; MS (ESIpos): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.971 (3.22), 0.977 (5.28), 0.980 (4.55), 0.989 (7.78), 0.995 (10.76), 1.234 (7.62), 1.252 (16.00), 1.271 (7.54), 1.429 (8.50), 1.444 (8.34), 2.331 (1.01), 2.518 (6.33), 2.523 (4.27), 2.674 (1.01), 2.719 (2.30), 2.737 (7.09), 2.756 (6.85), 2.775 (2.06), 2.896 (1.37), 2.903 (1.37), 2.911 (2.42), 2.922 (1.37), 2.926 (1.13), 5.275 (1.37), 5.292 (1.77), 5.308 (1.25), 7.191 (2.58), 7.211 (5.28), 7.231 (3.26), 7.388 (1.29), 7.408 (1.81), 7.424 (0.97), 7.429 (0.93), 7.526 (3.18), 7.541 (3.35), 7.551 (3.67), 7.576 (3.43), 9.972 (7.86).

Пример 64.

4-(4-Циклопропил-3-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

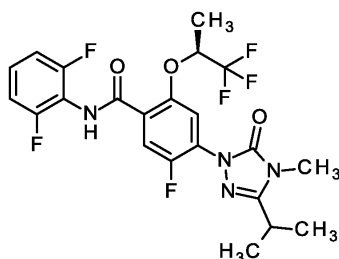


Синтезирован из промежуточного соединения 58 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.973 (2.62), 0.979 (4.41), 0.982 (3.76), 0.990 (6.29), 0.997 (9.11), 1.004 (2.36), 1.234 (7.22), 1.253 (16.00), 1.271 (7.41), 1.471 (7.47), 1.487 (7.48), 2.518 (3.96), 2.522 (2.63), 2.721 (2.14), 2.739 (6.79), 2.758 (6.64), 2.777 (1.93), 2.898 (1.17), 2.906 (1.07), 2.913 (2.18), 2.921 (1.07), 2.924 (1.11), 2.928 (0.93), 5.391 (1.20), 5.407 (1.57), 5.423 (1.13), 7.202 (1.05), 7.208 (1.26), 7.214 (1.64), 7.216 (2.39), 7.220 (2.80), 7.223 (2.29), 7.227 (3.61), 7.235 (2.32), 7.238 (2.42), 7.241 (2.42), 7.296 (1.31), 7.302 (1.16), 7.315 (0.93), 7.320 (1.20), 7.324 (1.40), 7.334 (0.84), 7.348 (0.80), 7.571 (3.00), 7.585 (2.97), 7.721 (3.60), 7.747 (3.51), 8.056 (0.98), 8.075 (1.67), 8.082 (1.35), 8.101 (0.84), 10.010 (3.22).

Пример 65.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

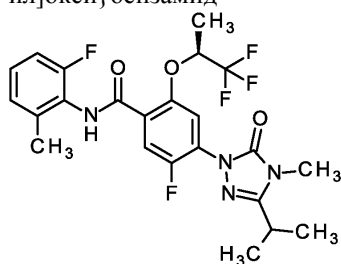


Синтезирован из промежуточного соединения 59 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z=503$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.251 (15.90), 1.268 (16.00), 1.431 (3.86), 1.447 (3.84), 2.518 (1.83), 2.523 (1.32), 3.012 (0.42), 3.030 (1.12), 3.047 (1.52), 3.064 (1.09), 3.081 (0.41), 3.274 (14.97), 5.294 (0.63), 5.309 (0.81), 5.326 (0.60), 7.192 (1.14), 7.212 (2.41), 7.232 (1.51), 7.386 (0.55), 7.407 (0.80), 7.428 (0.42), 7.550 (1.45), 7.564 (2.76), 7.588 (1.59), 9.976 (2.43).

Пример 66.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

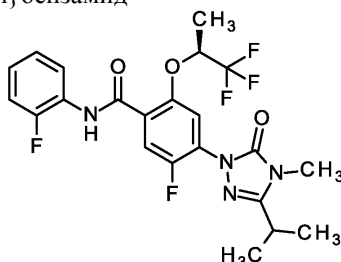


Синтезирован из промежуточного соединения 59 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z=499$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.252 (15.82), 1.270 (16.00), 1.432 (4.75), 1.447 (4.76), 2.273 (11.02), 2.518 (1.09), 2.523 (0.75), 3.014 (0.42), 3.031 (1.15), 3.048 (1.53), 3.065 (1.08), 3.276 (15.10), 5.337 (0.75), 5.354 (0.97), 5.369 (0.71), 7.103 (0.61), 7.119 (1.55), 7.123 (1.52), 7.136 (1.70), 7.145 (0.94), 7.228 (0.73), 7.242 (0.80), 7.249 (1.07), 7.263 (0.83), 7.268 (0.52), 7.282 (0.44), 7.545 (4.28), 7.559 (2.07), 7.570 (2.55), 9.798 (2.78).

Пример 67.

5-Фтор-N-(2-фторфенил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид

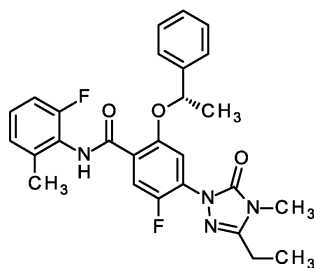


Синтезирован из промежуточного соединения 59 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z=485$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.251 (15.85), 1.268 (16.00), 1.475 (4.00), 1.491 (4.00), 2.518 (1.61), 2.523 (1.16), 3.015 (0.42), 3.032 (1.11), 3.050 (1.49), 3.067 (1.08), 3.277 (15.50), 5.408 (0.64), 5.424 (0.85), 5.440 (0.61), 7.205 (0.56), 7.211 (0.66), 7.219 (1.31), 7.223 (1.47), 7.226 (1.16), 7.230 (1.96), 7.238 (1.31), 7.244 (1.31), 7.299 (0.71), 7.304 (0.64), 7.317 (0.47), 7.326 (0.74), 7.333 (0.41), 7.336 (0.42), 7.350 (0.43), 7.596 (1.61), 7.611 (1.58), 7.734 (1.91), 7.759 (1.90), 8.061 (0.53), 8.066 (0.44), 8.080 (0.92), 8.086 (0.75), 8.092 (0.41), 8.105 (0.48), 10.016 (2.07).

Пример 68.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид

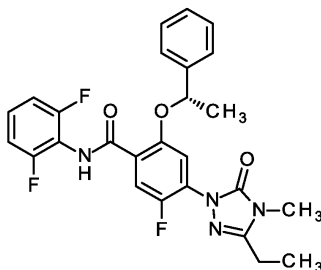


Синтезирован из промежуточного соединения 43 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.33$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=492$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.313 (3.69), 1.331 (7.67), 1.350 (3.85), 1.591 (1.61), 1.790 (5.27), 1.806 (5.23), 2.309 (9.88), 2.583 (1.18), 2.602 (3.74), 2.621 (3.37), 2.639 (1.04), 3.292 (16.00), 5.593 (1.08), 5.609 (1.07), 7.024 (0.96), 7.082 (1.17), 7.181 (0.91), 7.195 (0.90), 7.285 (2.08), 7.301 (2.64), 7.319 (1.21), 7.345 (1.36), 7.360 (1.17), 7.364 (2.82), 7.381 (1.52), 7.385 (0.98), 7.411 (2.32), 7.414 (2.60), 7.417 (1.20), 7.431 (1.57), 7.435 (1.03), 8.102 (2.23), 8.131 (2.22), 9.620 (1.35).

Пример 69.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бензамид

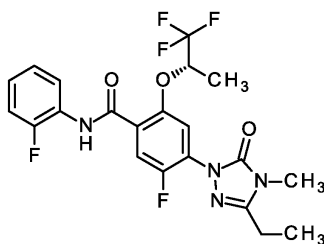


Синтезирован из промежуточного соединения 43 и 2,6-дифторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.30$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=495$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.312 (3.65), 1.331 (7.68), 1.350 (3.81), 1.574 (3.67), 1.803 (4.93), 1.819 (5.08), 2.582 (1.18), 2.601 (3.61), 2.620 (3.37), 2.639 (1.01), 3.291 (16.00), 5.590 (1.01), 5.606 (1.02), 7.003 (1.23), 7.023 (2.54), 7.043 (1.76), 7.242 (0.98), 7.299 (1.89), 7.302 (1.55), 7.313 (1.82), 7.321 (1.16), 7.349 (1.29), 7.364 (1.08), 7.368 (2.69), 7.386 (1.44), 7.388 (0.98), 7.417 (2.19), 7.419 (2.49), 7.423 (1.19), 7.437 (1.50), 7.441 (1.03), 8.100 (2.02), 8.129 (2.01), 9.743 (1.22).

Пример 70.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

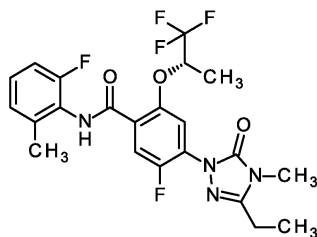


Синтезирован из промежуточного соединения 40 и 2-фторанилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.29$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=471$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.356 (3.69), 1.375 (7.75), 1.394 (3.90), 1.594 (1.02), 1.664 (3.49), 1.679 (3.50), 2.635 (1.21), 2.654 (3.71), 2.673 (3.46), 2.692 (1.05), 3.338 (16.00), 7.109 (1.02), 7.118 (0.80), 7.122 (1.44), 7.150 (0.92), 7.450 (1.55), 7.464 (1.56), 8.155 (2.04), 8.184 (2.00), 8.546 (0.94), 8.550 (0.98).

Пример 71.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

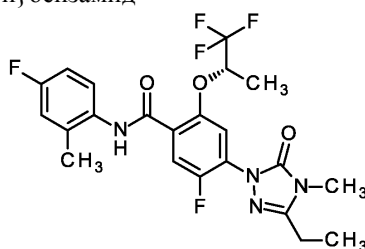


Синтезирован из промежуточного соединения 40 и 2-фтор-6-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z=486$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.357 (3.92), 1.376 (8.19), 1.394 (4.10), 1.592 (1.03), 1.644 (3.91), 1.660 (4.02), 2.312 (10.10), 2.637 (1.28), 2.656 (3.75), 2.675 (3.80), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.929 (0.85), 7.011 (0.99), 7.081 (1.18), 7.188 (0.90), 7.202 (0.88), 7.434 (1.79), 7.448 (1.77), 8.144 (2.20), 8.172 (2.18), 8.872 (1.20).

Пример 72.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-фтор-2-метилфенил)-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

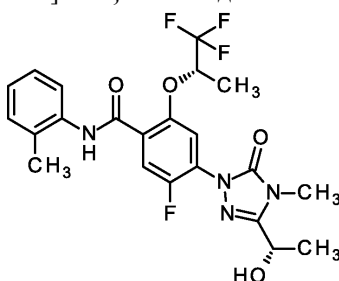


Синтезирован из промежуточного соединения 40 и 4-фтор-2-метиланилина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z=486$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.356 (3.86), 1.375 (8.22), 1.394 (4.01), 1.625 (4.50), 1.642 (4.35), 2.297 (10.31), 2.637 (1.27), 2.656 (3.73), 2.675 (3.77), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.909 (0.90), 6.953 (2.09), 6.974 (1.80), 7.428 (1.85), 7.442 (1.83), 8.128 (2.26), 8.157 (2.28), 8.962 (1.11).

Пример 73.

5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензойную кислоту.

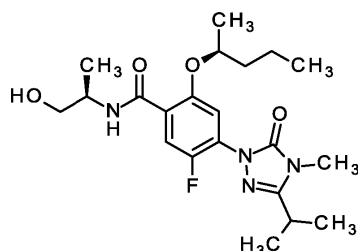
(Промежуточное соединение 61, 100 мг, 254 мкмоль) растворили в DMF (1 мл), добавили НАТУ (193 мг, 509 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавили 2-метиланилин (54.5 мг, 509 мкмоль) и впоследствии N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 760 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью обратно-фазовой ВЭЖХ (X-Bridge Prep C18 5 мкм OBD. Растворитель: вода (+0,1% NH_3)/ACN градиент: 5% - 95% ACN через 10 мин при 30 мл/мин) с выходом целевого продукта (48.0 мг (99% чистоты, 39% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z=483$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.585 (2.22), 1.624 (4.48), 1.640 (4.47), 1.683 (7.65), 1.700 (7.81), 2.227 (0.60), 2.319 (10.89), 3.478 (16.00), 4.868 (0.43), 4.884 (1.10), 4.899 (1.45), 4.914 (1.05), 7.128 (0.49), 7.131 (0.51), 7.149 (1.29), 7.165 (0.97), 7.167 (0.92), 7.244 (1.58), 7.251 (1.02), 7.289 (0.56), 7.435 (1.73), 7.449 (1.71), 7.884 (1.38), 7.903 (1.20), 8.133 (2.28), 8.162 (2.25), 9.031 (1.27).

Пример 74.

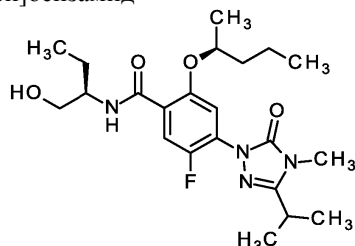
5-Фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 45 и (2R)-2-аминопропан-1-ола.

Пример 75.

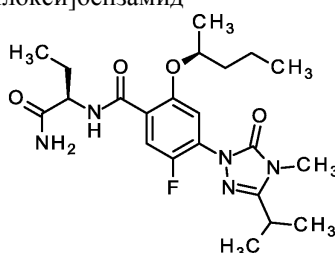
5-Фтор-N-[(2R)-1-гидроксибутан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 45 и (2R)-2-аминобутан-1-ола.

Пример 76.

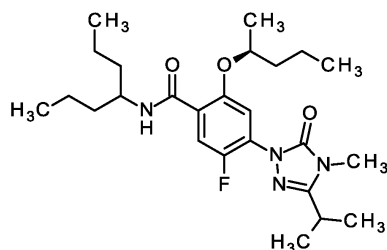
N-[(2R)-1-Амино-1-оксобутан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 45 и (2R)-2-аминобутанамида.

Пример 77.

5-Фтор-N-(гептан-4-ил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

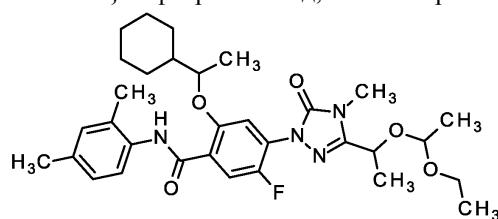


Синтезирован из промежуточного соединения 45 и гептан-4-амина.

Пример 78.

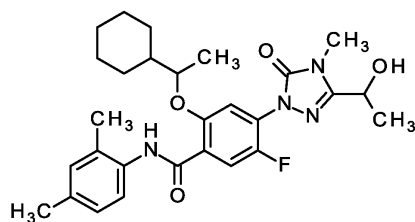
2-(1-Циклогексилэтокси)-N-(2,4-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 2-(1-циклогексилэтокси)-N-(2,4-диметилфенил)-4-{3-[1-(1-этоксипропилокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 47 и 2,4-диметиланилина.

Этап В: 2-(1-циклогексилэтокси)-N-(2,4-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров

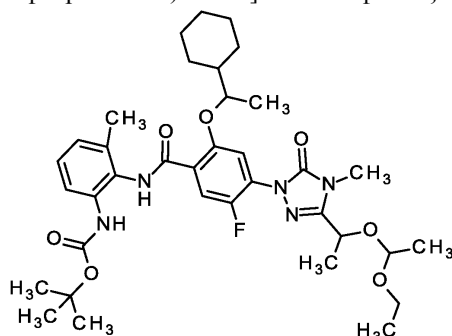


2-(1-Циклогексилэтоксид)-N-(2,4-диметилфенил)-4-{3-[1-(1-этоксиэтоксид)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензамид (промежуточное соединение из этапа А выше, 120 мг, 206 мкмоль) растворили в метаноле (5 мл). Добавили 5 капель соляной кислоты (0,1N в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре, пока TLC не показала полное превращение. Добавили твердый карбоант натрия и смесь сконцентрировали. Продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с выходом целевого продукта в виде смеси диастереоизомеров.

Пример 79.

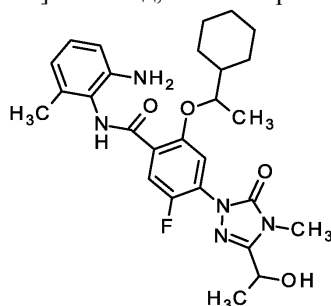
N-(2-Амино-6-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтоксид)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: трет-бутил {2-[(2-(1-циклогексилэтоксид)-4-{3-[1-(1-этоксиэтоксид)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензоил)амино]-3-метилфенил} карбамат, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 47 и трет-бутил (2-амино-3-метилфенил)карбамата.

Этап В: N-(2-амино-6-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтоксид)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров

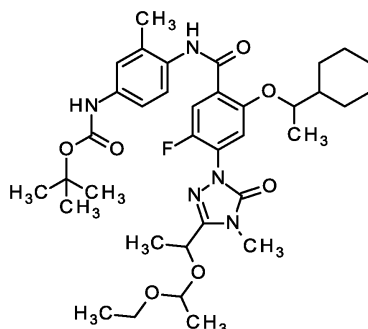


трет-бутил {2-[(2-(1-циклогексилэтоксид)-4-{3-[1-(1-этоксиэтоксид)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензоил)амино]-3-метилфенил} карбамат (160 мг, 234 мкмоль) растворили в DCM (5.0 мл). Добавили соляную кислоту (0.4N, 1 мл) и смесь перемешивали энергично на протяжении ночи. Смесь сконцентрировали и очистили с помощью препаративной TLC с выходом целевого продукта в виде смеси стереоизомеров.

Пример 80.

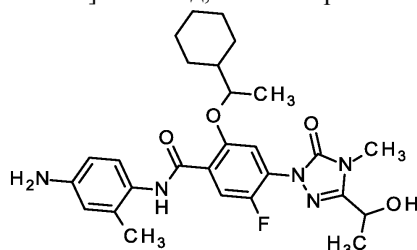
N-(4-Амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтоксид)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: трет-бутил {4-[(2-(1-циклогексилэтоксид)-4-{3-[1-(1-этоксиэтоксид)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензоил)амино]-3-метилфенил} карбамат, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 47 и трет-бутил (4-амино-3-метилфенил)карбамати.

Этап В: N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокс)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров

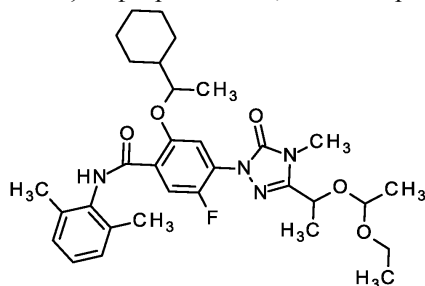


Синтезирован по аналогии с примером 79 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 81.

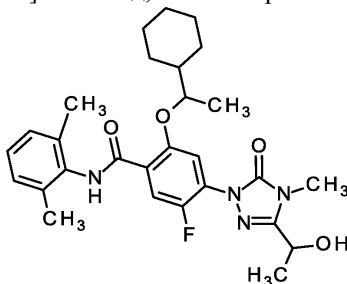
2-(1-Циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 2-(1-циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-4-{3-[1-(1-этоксиэтокс)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 47 и 2,6-диметиланилина.

Этап В: 2-(1-циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров



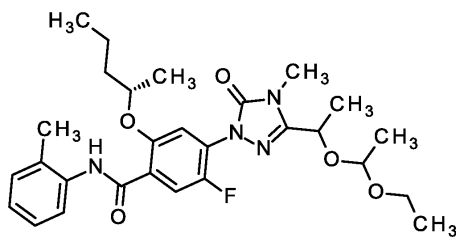
Синтезирован по аналогии с примером 79 из указанного выше промежуточного соединения.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.002 (0.45), 1.063 (0.51), 1.087 (0.67), 1.125 (0.81), 1.148 (0.76), 1.179 (0.67), 1.231 (4.24), 1.247 (4.06), 1.355 (1.22), 1.455 (4.38), 1.471 (4.40), 1.606 (0.76), 1.628 (0.68), 1.695 (1.34), 1.720 (0.91), 1.898 (0.45), 1.928 (0.42), 2.241 (16.00), 2.368 (0.40), 3.312 (2.57), 4.354 (0.56), 4.369 (0.85), 4.384 (0.54), 4.764 (0.78), 4.780 (1.10), 4.796 (0.74), 5.799 (1.81), 5.814 (1.75), 7.120 (7.86), 7.301 (1.33), 7.316 (1.32), 7.558 (1.58), 7.584 (1.54), 9.554 (2.02).

Пример 82.

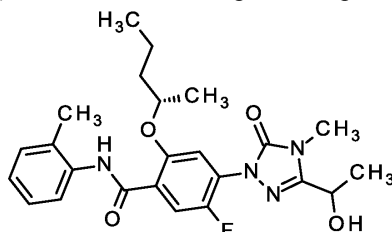
5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 4-{3-[(1S)-1-(1-этоксиэтокс)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 51 и о-толуидина.

Этап В: 5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров

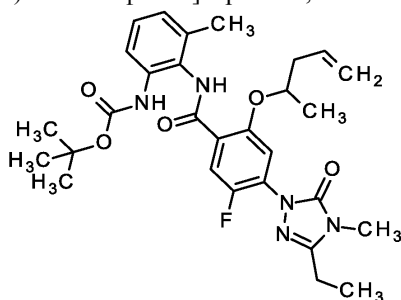


Синтезирован по аналогии с примером 78 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 83.

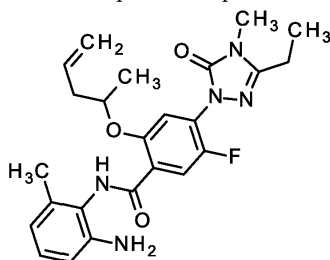
N-(2-Амино-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: трет-бутил [2-(4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензоил)амино]-3-метилфенилкарбамат, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 46 и трет-бутил (2-амино-3-метилфенил)карбамата.

Этап В: N-(2-амино-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров

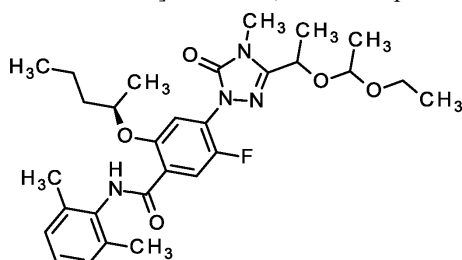


Синтезирован по аналогии с примером 78 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 84.

N-(2,6-Диметилфенил)-5-фтор-4-{3-[(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2R)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров.

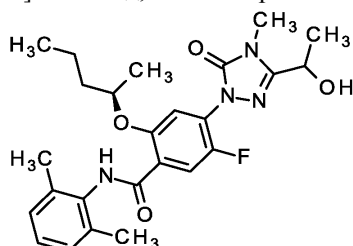
Этап А: N-(2,6-диметилфенил)-4-{3-[1-(1-этоксипропокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[(2R)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 51 и 2,6-диметиланилина.

Этап В.

N-(2,6-Диметилфенил)-5-фтор-4-{3-[(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2R)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров

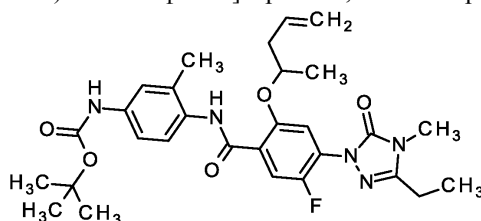


Синтезирован по аналогии с примером 78 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 85.

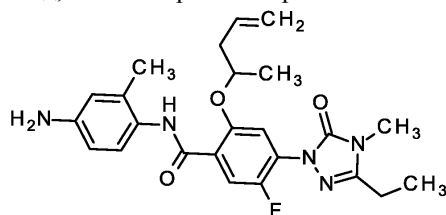
N-(4-Амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[пент-4-ен-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: трет-бутил [4-(4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[пент-4-ен-2-илокси]бензоил)амино]-3-метилфенил]карбамат, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 46 и трет-бутил (4-амино-3-метилфенил)карбамата.

Этап В: N-(4-амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[пент-4-ен-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров

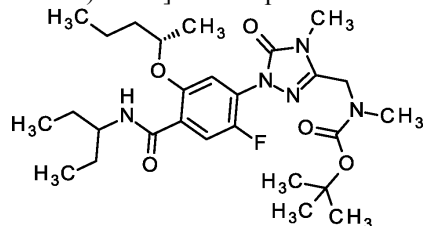


Синтезирован по аналогии с примером 78 из указанного выше промежуточного соединения. THF использовали вместо метанола.

Пример 86.

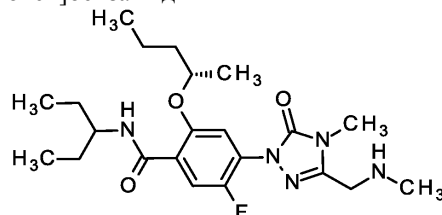
5-Фтор-4-{4-метил-3-[(метиламино)метил]-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид.

Этап А: трет-бутил [(1-{2-фтор-4-(пентан-3-илкарбамоил)-5-[(2S)-пентан-2-илокси]фенил}-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]метилкарбамат



Синтезирован из промежуточного соединения 49 и пентан-3-амина.

Этап В: 5-фтор-4-{4-метил-3-[(метиламино)метил]-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

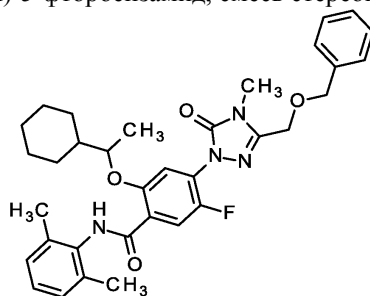


Синтезирован по аналогии с примером 78 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 87.

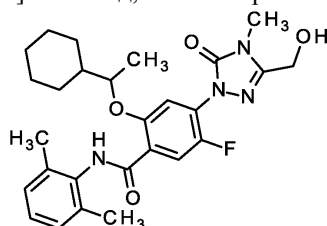
2-(1-Циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 4-{3-[(бензилокси)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-(1-циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован из промежуточного соединения 48 и 2,6-диметиланилина.

Этап В: 2-(1-циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамид, смесь стереоизомеров

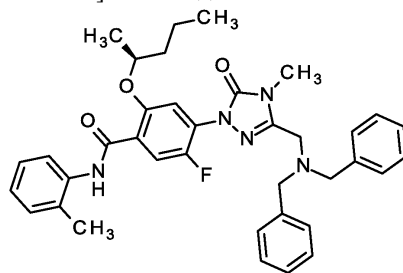


4-{3-[(Бензилокси)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-(1-циклогексилэтокс)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фторбензамид (промежуточное соединение выше, 57.0 мг, 97.2 мкмоль) растворили в метаноле (10 мл). Сосуд продули азотом и добавили палладий (10% на угле, 20 мг). Сосуд продули водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода на протяжении ночи. Смесь отфильтровали через пробку целита и сконцентрировали. С помощью колоночной хроматографии получили выход целевого продукта (20 мг, 41% выхода).

Пример 88.

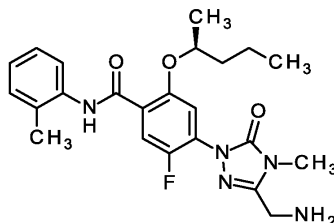
4-[3-(Аминометил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид.

Этап А: 4-{3-[(дибензиламино)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 50 и о-толуидина.

Этап В: 4-[3-(аминометил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

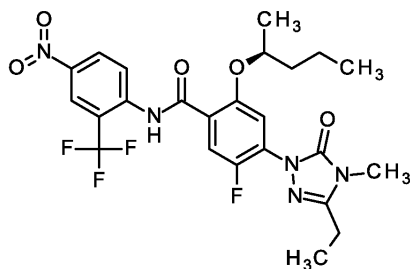


Синтезирован по аналогии с примером 87 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 89.

N-[4-Амино-2-(трифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид.

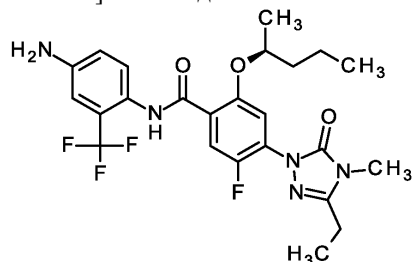
Этап А: 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован из промежуточного соединения 44 и 4-нитро-2-(трифторметил)анилина.

LC-MS: $m/z=540$ $[M+H]^+$.

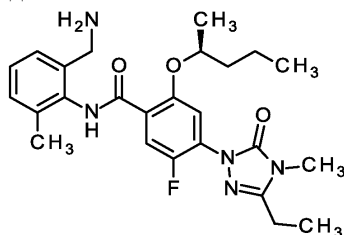
Этап В: N-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 87 из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 90.

N-[2-(Аминометил)-6-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид

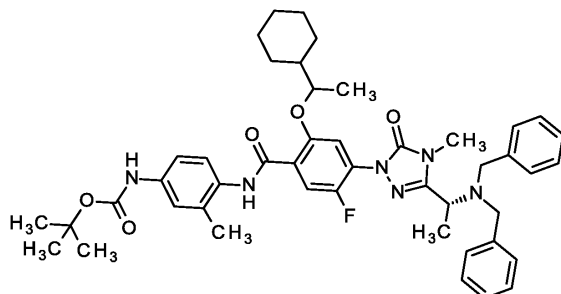


N-(2-Циано-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид (пример 25, 50.0 мг, 107 мкмоль) растворили в метаноле (10 мл). Сосуд продули азотом и добавили никель Ренея (5 мг). Сосуд продули водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода на протяжении ночи. Смесь отфильтровали через пробку целита и сконцентрировали. Preparative TLC позволила получить выход целевого продукта (8 мг, 19% выхода).

Пример 91.

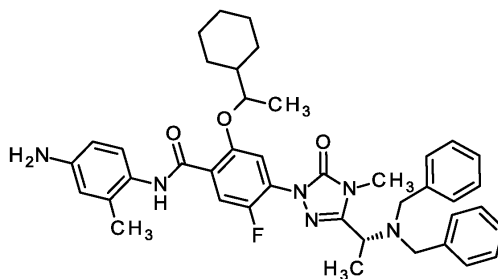
4-{3-[(1R)-1-Аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокси)-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: трет-бутил {4-[(2-(1-циклогексилэтокси)-4-{3-[(1R)-1-(добензиламино)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензоил)амино]-3-метилфенил}карбамат, смесь стереоизомеров



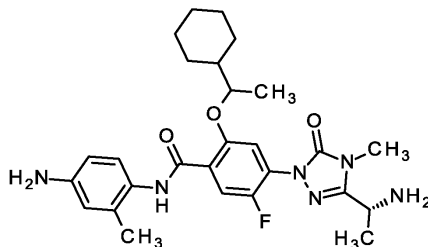
Синтезирован из промежуточного соединения 52 и трет-бутил (4-амино-3-метилфенил)карбамата.

Этап В: N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокси)-4-{3-[(1R)-1-(добензиламино)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 78 (этап В) из указанного выше промежуточного соединения.

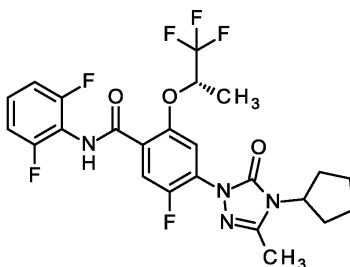
Этап С: 4-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокси)-5-фторбензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 87 (этап В) из указанного выше промежуточного соединения.

Пример 92.

4-(4-Циклопентил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



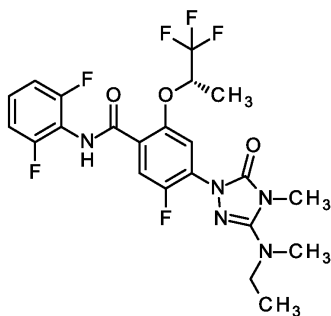
4-Бром-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид (промежуточное соединение 70, 100 мг, 226 мкмоль), 4-циклопентил-5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (56.7 мг, 339 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (20.7 мг, 22.6 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (39.3 мг, 67.8 мкмоль) и карбонат цезия (147 мг, 452 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (2 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C, после чего ЖХМС показала полное превращение. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Масс-индуцируемая препаративная хроматография позволила получить выход целевого продукта (88.0 мг, 66% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =1.35 мин; MS (ESIpos): m/z =529 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.426 (4.94), 1.442 (4.94), 1.581 (1.48), 1.594 (1.48), 1.610 (1.09), 1.643 (0.59), 1.810 (1.09), 1.822 (1.58), 1.828 (1.58), 1.843 (0.99), 1.861 (0.40), 1.919 (0.49), 1.947 (1.19), 1.968 (1.28), 2.030 (0.49), 2.048 (1.19), 2.069 (1.28), 2.078 (0.99), 2.099 (0.69), 2.171 (1.09), 2.330 (16.00), 2.518 (2.37), 2.522 (1.48), 2.668 (0.49), 3.310 (0.59), 3.317 (0.89), 3.321 (1.19), 3.326 (0.89), 3.332 (1.58), 3.337 (2.17), 3.344 (3.65), 3.350 (6.22), 3.352 (7.01), 3.387 (2.47), 3.391 (1.28), 3.394 (1.09), 3.399 (0.89), 3.404 (1.09), 4.346 (0.99), 4.367 (1.58), 4.389 (0.99), 5.304 (0.79), 5.320 (0.99), 5.336 (0.79), 7.188 (1.58), 7.208 (3.16), 7.228 (1.98), 7.337 (0.49), 7.345 (0.79), 7.369 (0.49), 7.384 (1.38), 7.391 (0.99), 7.406 (1.19), 7.422 (0.89), 7.426 (0.79), 7.438 (0.40), 7.459 (0.69), 7.463 (0.69), 7.476 (0.49), 7.548 (3.85), 7.564 (2.17), 7.572 (2.27), 9.977 (4.15).

Пример 93.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-{3-[этил(метил)амино]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



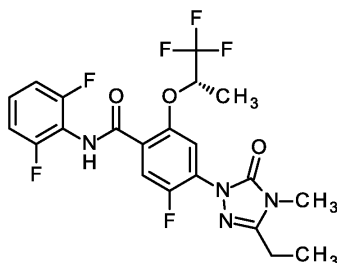
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-[этил(метил)амино]-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.29 мин; MS (ESIpos): m/z =518 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.135 (3.49), 1.153 (7.77), 1.171 (3.60), 1.433 (3.84), 1.449 (3.86), 2.085 (16.00), 2.518 (4.47), 2.523 (2.85), 2.789 (14.49), 3.138 (1.00), 3.155 (3.02), 3.173 (3.04), 3.191 (1.23), 3.204 (13.66), 5.273 (0.63), 5.289 (0.82), 5.305 (0.61), 7.191 (1.20), 7.212 (2.46), 7.231 (1.55), 7.387 (0.72), 7.408 (0.88), 7.424 (0.49), 7.428 (0.49), 7.532 (1.61), 7.540 (2.09), 7.547 (1.77), 7.566 (1.59), 9.932 (3.65).

Пример 94.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



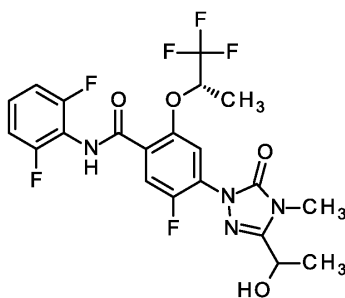
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-этил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.20 мин; MS (ESIpos): m/z =489 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 1.358 (3.49), 1.377 (8.19), 1.396 (3.72), 1.561 (5.96), 1.645 (3.60), 1.662 (3.62), 2.640 (1.14), 2.658 (3.70), 2.677 (3.49), 2.695 (1.02), 3.340 (16.00), 4.906 (0.57), 4.922 (0.72), 4.937 (0.55), 6.992 (1.24), 7.006 (0.80), 7.012 (2.38), 7.032 (1.69), 7.231 (0.60), 7.237 (0.44), 7.247 (0.40), 7.253 (1.06), 7.259 (0.52), 7.454 (1.56), 7.468 (1.52), 8.150 (1.65), 8.178 (1.63), 8.977 (1.03).

Пример 95.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид, единичный стереоизомер



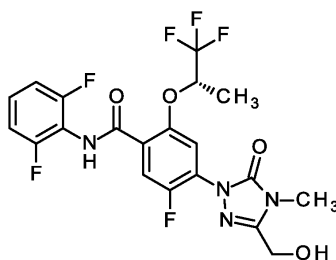
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-этил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.08 мин; MS (ESIpos): m/z =505 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 1.573 (6.88), 1.650 (3.45), 1.666 (3.48), 1.689 (6.76), 1.706 (6.92), 2.109 (0.45), 2.125 (0.44), 3.487 (16.00), 4.891 (0.75), 4.906 (1.27), 4.922 (1.06), 4.937 (0.58), 6.994 (1.25), 7.006 (0.41), 7.015 (2.29), 7.034 (1.63), 7.236 (0.60), 7.242 (0.41), 7.257 (0.96), 7.278 (0.57), 7.460 (1.50), 7.474 (1.48), 8.150 (1.60), 8.178 (1.58), 8.974 (1.04).

Пример 96.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



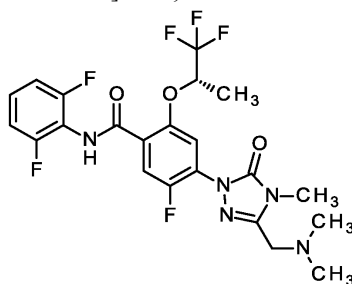
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z=491$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.429 (4.59), 1.444 (4.56), 2.083 (7.38), 2.331 (0.53), 2.518 (3.16), 2.522 (2.11), 2.673 (0.53), 3.309 (16.00), 4.465 (4.29), 4.480 (4.29), 5.297 (0.75), 5.313 (0.98), 5.329 (0.72), 5.741 (1.36), 5.755 (2.97), 5.770 (1.24), 7.191 (1.43), 7.211 (2.90), 7.231 (1.81), 7.388 (0.72), 7.408 (0.98), 7.424 (0.56), 7.429 (0.56), 7.563 (1.81), 7.578 (3.61), 7.603 (1.92), 10.004 (4.07).

Пример 97.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-{3-[(диметиламино)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



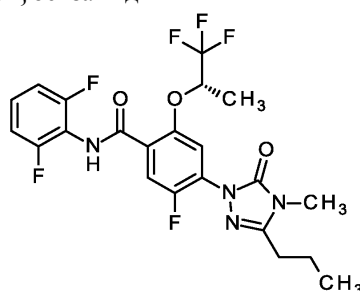
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и промежуточного соединения 10.

LC-MS (Метод А): $R_t=0.91$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z=516$ $[M-H]^-$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (2.90), 1.448 (2.89), 2.084 (0.94), 2.240 (16.00), 2.518 (2.15), 2.523 (1.43), 2.729 (0.95), 2.888 (1.16), 3.298 (10.16), 3.446 (4.62), 5.292 (0.46), 5.307 (0.60), 5.323 (0.45), 7.192 (0.88), 7.212 (1.85), 7.233 (1.15), 7.388 (0.44), 7.410 (0.63), 7.573 (1.70), 7.591 (1.32), 7.596 (1.42), 9.992 (2.69).

Пример 98.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-(4-метил-5-оксо-3-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



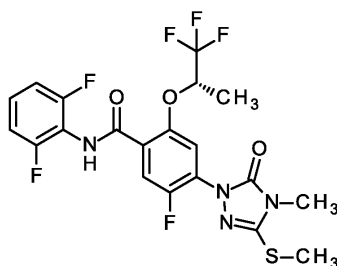
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-метил-3-пропил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.28$ мин; MS (ESIpos): $m/z=503$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.979 (3.95), 0.997 (9.01), 1.016 (4.32), 1.137 (0.83), 1.232 (0.55), 1.429 (3.95), 1.445 (3.95), 1.660 (1.29), 1.678 (2.39), 1.696 (2.39), 1.715 (1.29), 2.331 (2.76), 2.337 (1.20), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.602 (2.30), 2.621 (3.49), 2.639 (2.11), 2.674 (2.85), 2.678 (1.29), 3.233 (14.62), 5.288 (0.64), 5.304 (0.83), 5.320 (0.55), 7.190 (1.01), 7.210 (2.02), 7.231 (1.20), 7.407 (0.64), 7.541 (1.10), 7.561 (1.93), 7.586 (1.47), 9.977 (2.94).

Пример 99.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метилсульфанил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



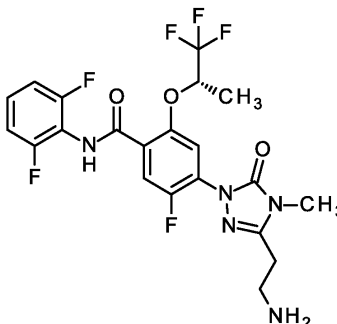
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-метил-3-метилсульфанил-1H-1,2,4-триазол-5-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.26 мин; MS (ESIpos): m/z =507 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (3.55), 1.451 (3.52), 2.458 (0.77), 2.518 (3.76), 2.523 (2.67), 2.593 (16.00), 2.674 (0.70), 2.888 (0.42), 3.207 (12.62), 5.278 (0.56), 5.294 (0.74), 5.310 (0.56), 7.192 (1.05), 7.212 (2.15), 7.232 (1.34), 7.387 (0.56), 7.408 (0.70), 7.425 (0.46), 7.582 (2.04), 7.601 (1.51), 7.606 (1.72), 9.986 (2.74).

Пример 100.

4-[3-(2-Аминоэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



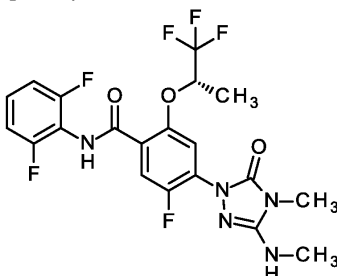
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 5-(2-аминоэтил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он гидрохлорид.

LC-MS (Метод А): R_t =0.90 мин; MS (ESIpos): m/z =504 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.021 (0.44), 1.066 (1.47), 1.137 (0.59), 1.232 (0.81), 1.435 (10.86), 1.451 (10.57), 1.805 (1.69), 1.900 (0.51), 1.921 (1.32), 2.075 (1.10), 2.084 (16.00), 2.096 (0.44), 2.336 (1.25), 2.518 (15.49), 2.522 (11.08), 2.539 (1.61), 2.673 (3.16), 2.678 (1.54), 2.699 (0.37), 2.729 (0.59), 2.810 (2.79), 2.827 (6.09), 2.845 (3.60), 2.888 (0.88), 2.900 (0.59), 2.914 (0.81), 2.930 (0.51), 3.001 (3.52), 3.017 (5.58), 3.034 (2.72), 3.080 (1.69), 3.102 (2.64), 3.276 (3.74), 3.390 (2.50), 3.808 (0.59), 5.251 (0.73), 5.267 (1.61), 5.283 (2.13), 5.299 (1.61), 5.313 (0.73), 5.758 (1.10), 7.193 (3.52), 7.213 (7.41), 7.233 (4.70), 7.336 (0.51), 7.346 (0.44), 7.355 (0.81), 7.374 (0.95), 7.390 (1.83), 7.411 (2.57), 7.426 (1.83), 7.433 (1.76), 7.442 (0.81), 7.447 (0.73), 7.460 (0.44), 7.464 (0.44), 7.554 (3.96), 7.572 (6.09), 7.597 (4.40), 8.285 (6.31), 9.986 (1.47).

Пример 101.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метиламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



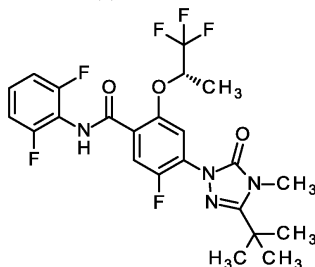
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-метил-3-метиламино-1H-1,2,4-триазол-5-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.12 мин; MS (ESIpos): m/z =490 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (4.32), 1.449 (4.30), 2.085 (1.54), 2.518 (2.84), 2.523 (1.99), 2.737 (7.94), 2.749 (7.88), 2.938 (0.68), 3.095 (16.00), 5.267 (0.70), 5.282 (0.92), 5.298 (0.68), 5.759 (0.95), 6.556 (1.32), 6.568 (1.32), 6.579 (0.45), 7.189 (1.34), 7.210 (2.76), 7.231 (1.71), 7.386 (0.69), 7.406 (0.97), 7.427 (0.67), 7.516 (2.44), 7.526 (1.78), 7.542 (1.75), 9.894 (4.18).

Пример 102.

4-(3-трет-Бутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



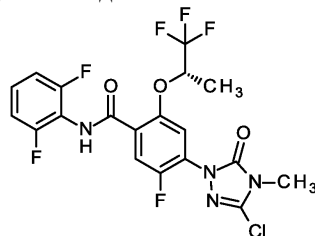
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 5-трет-бутил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.35$ мин; MS (ESIpos): $m/z=517$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.372 (16.00), 1.432 (1.55), 1.448 (1.53), 2.518 (1.06), 2.523 (0.73), 3.415 (5.48), 7.193 (0.47), 7.213 (0.97), 7.233 (0.60), 7.566 (1.20), 7.581 (0.62), 7.591 (0.68), 9.975 (1.30).

Пример 103.

4-(3-Хлор-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



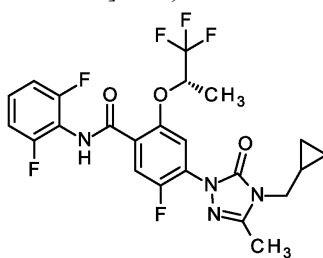
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-хлор-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z=495$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (4.98), 1.447 (4.96), 1.646 (1.03), 2.084 (1.12), 2.518 (3.17), 2.522 (2.18), 3.262 (0.44), 3.283 (16.00), 5.280 (0.79), 5.296 (1.02), 5.312 (0.74), 7.192 (1.69), 7.212 (3.24), 7.232 (2.14), 7.367 (1.00), 7.384 (1.51), 7.395 (1.81), 7.410 (1.46), 7.431 (0.77), 7.446 (0.41), 7.582 (1.92), 7.597 (2.07), 7.604 (2.37), 7.629 (2.10), 10.033 (3.81).

Пример 104.

4-[4-(Циклопропилметил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



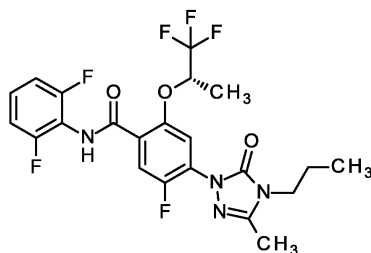
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-циклопропил-метил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z=513$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.362 (0.81), 0.373 (3.14), 0.386 (3.31), 0.399 (1.07), 0.500 (1.07), 0.511 (2.62), 0.514 (2.62), 0.520 (1.62), 0.530 (2.81), 0.546 (0.76), 1.146 (0.40), 1.158 (0.74), 1.165 (0.71), 1.177 (1.02), 1.188 (0.69), 1.196 (0.69), 1.425 (5.50), 1.441 (5.43), 2.318 (1.00), 2.323 (1.33), 2.327 (1.19), 2.345 (16.00), 2.518 (3.55), 2.535 (0.69), 2.660 (0.79), 2.665 (1.07), 2.669 (0.79), 3.550 (4.36), 3.568 (4.21), 5.318 (0.88), 5.335 (1.14), 5.351 (0.83), 7.187 (1.71), 7.207 (3.43), 7.228 (2.14), 7.367 (0.52), 7.383 (1.05), 7.404 (1.26), 7.420 (0.71), 7.559 (2.48), 7.568 (2.33), 7.583 (4.12), 9.975 (4.83).

Пример 105.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-(3-метил-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



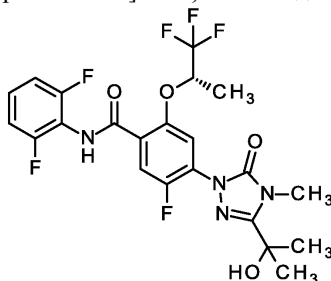
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-метил-4-пропил-1H-1,2,4-триазол-5-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=503$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.891 (4.07), 0.909 (8.88), 0.928 (4.31), 1.429 (5.60), 1.444 (5.51), 1.629 (1.44), 1.648 (2.78), 1.666 (2.52), 1.684 (1.32), 2.313 (16.00), 2.326 (1.53), 2.539 (0.82), 2.669 (1.03), 3.603 (2.30), 3.621 (3.59), 3.640 (2.11), 5.295 (0.41), 5.311 (0.91), 5.327 (1.17), 5.343 (0.86), 7.191 (1.73), 7.211 (3.45), 7.231 (2.11), 7.370 (0.52), 7.387 (1.05), 7.408 (1.25), 7.424 (0.74), 7.560 (3.64), 7.577 (2.49), 7.583 (2.52), 9.979 (4.65).

Пример 106.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



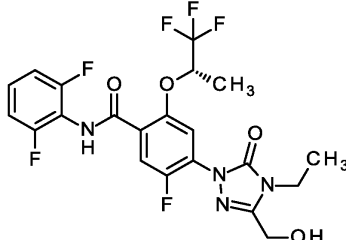
4-Бром-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (промежуточное соединение 70, 100 мг, 226 мкмоль), 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 7, 53 мг, 339 мкмоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (21 мг, 23 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (39 мг, 68 мкмоль) и карбонат цезия (147 мг, 452 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (2 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C на протяжении ночи. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Масс-индуцируемая препаративная хроматография позволила получить выход целевого продукта (56 мг, 46% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z=519$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (2.83), 1.447 (2.81), 1.525 (16.00), 2.084 (1.68), 2.518 (1.87), 2.522 (1.28), 3.452 (9.33), 5.297 (0.45), 5.312 (0.58), 5.328 (0.42), 5.748 (4.50), 5.758 (0.55), 7.193 (0.85), 7.214 (1.77), 7.233 (1.12), 7.390 (0.43), 7.410 (0.61), 7.562 (1.11), 7.575 (1.96), 7.599 (1.17), 9.982 (2.69).

Пример 107.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и промежуточного соединения 6.

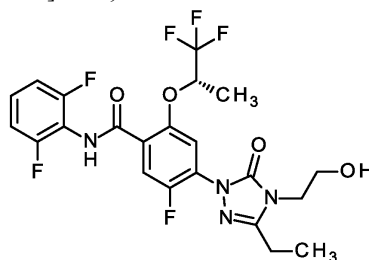
LC-MS (Метод А): $R_t=1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z=505$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.138 (0.94), 1.234 (0.65), 1.263 (7.12), 1.281 (16.00), 1.299 (7.00), 1.430 (10.06), 1.446 (10.00), 1.907 (0.53), 2.085 (2.12), 2.337 (0.94), 2.518 (10.88), 2.523 (7.71), 2.537 (0.47), 2.674 (2.06), 2.679 (0.88), 3.764 (1.88), 3.781 (6.00), 3.800 (5.94), 3.817 (1.76), 4.478 (9.24), 4.492 (9.29), 5.301 (0.65), 5.318 (1.59), 5.333 (2.06), 5.349 (1.53), 5.365 (0.65), 5.759 (3.12), 5.787 (3.12), 5.801

(7.24), 5.816 (2.88), 7.192 (3.12), 7.212 (6.47), 7.233 (4.06), 7.373 (0.71), 7.389 (1.59), 7.410 (2.18), 7.426 (1.18), 7.431 (1.29), 7.446 (0.53), 7.577 (7.29), 7.594 (4.35), 7.601 (4.65), 10.000 (9.41).

Пример 108.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[3-этил-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



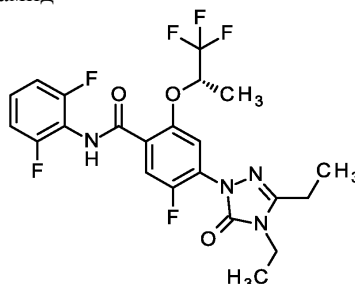
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-этил-4-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z=519$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.104 (0.43), 1.201 (7.34), 1.220 (16.00), 1.239 (7.60), 1.433 (8.50), 1.449 (8.45), 2.331 (0.73), 2.518 (4.21), 2.522 (2.93), 2.673 (0.83), 2.695 (2.27), 2.713 (6.98), 2.732 (6.68), 2.751 (2.06), 3.594 (1.33), 3.607 (4.09), 3.620 (4.85), 3.633 (2.13), 3.700 (3.97), 3.713 (5.49), 3.727 (2.27), 5.037 (2.35), 5.050 (5.35), 5.063 (2.27), 5.292 (0.57), 5.308 (1.37), 5.324 (1.77), 5.340 (1.28), 5.355 (0.50), 7.193 (2.60), 7.214 (5.42), 7.234 (3.39), 7.355 (0.50), 7.373 (0.62), 7.389 (1.32), 7.410 (1.85), 7.431 (1.11), 7.447 (0.47), 7.562 (4.03), 7.567 (4.69), 7.576 (3.55), 7.592 (3.58), 9.973 (8.24).

Пример 109.

4-(3,4-Диэтил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



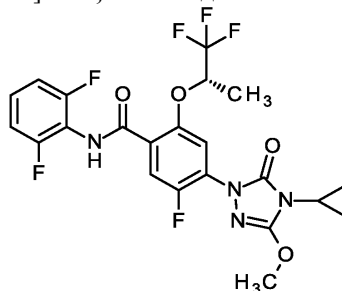
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3,4-диэтил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z=503$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.213 (6.77), 1.232 (16.00), 1.251 (8.02), 1.432 (4.95), 1.448 (4.93), 2.323 (0.77), 2.327 (1.06), 2.331 (0.75), 2.518 (4.18), 2.523 (2.95), 2.665 (0.89), 2.669 (1.33), 2.674 (2.10), 2.692 (4.33), 2.711 (4.16), 2.729 (1.25), 3.676 (1.01), 3.694 (3.19), 3.712 (3.10), 3.730 (0.94), 5.307 (0.80), 5.323 (1.04), 5.339 (0.75), 7.193 (1.54), 7.214 (3.19), 7.234 (2.01), 7.373 (0.46), 7.389 (0.92), 7.395 (0.90), 7.410 (1.11), 7.431 (0.60), 7.564 (2.73), 7.583 (2.32), 7.588 (2.49), 9.974 (4.64).

Пример 110.

4-(4-Циклопропил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-циклопропил-3-метокси-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

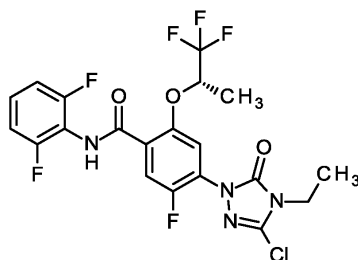
LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z=517$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.927 (8.00), 0.940 (7.45), 1.232 (0.82), 1.434 (3.56), 1.450 (3.49), 2.322 (2.94), 2.326 (3.97), 2.331 (2.80), 2.336 (1.23), 2.518 (16.00), 2.522 (10.67), 2.664 (3.01), 2.668 (4.03), 2.673 (2.87), 2.678 (1.30), 2.801 (1.03), 2.814 (1.37), 2.827 (0.96), 3.274 (0.82), 3.932 (1.09), 3.993

(14.70), 5.249 (0.55), 5.266 (0.68), 5.281 (0.55), 5.759 (1.78), 7.189 (1.03), 7.210 (2.05), 7.231 (1.23), 7.387 (0.48), 7.407 (0.68), 7.530 (1.23), 7.544 (2.53), 7.569 (1.44), 9.949 (3.01).

Пример 111.

4-(3-Хлор-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензамид



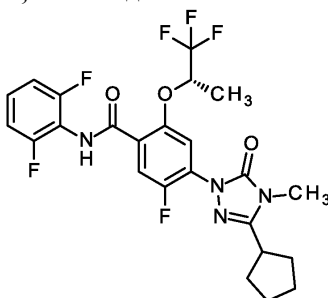
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-хлор-4-этил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.30 мин; MS (ESIpos): m/z =509 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.55), 1.252 (2.69), 1.270 (6.14), 1.288 (2.69), 1.433 (3.38), 1.448 (3.38), 1.647 (0.48), 2.326 (4.21), 2.331 (2.97), 2.336 (1.31), 2.518 (16.00), 2.522 (10.76), 2.539 (4.90), 2.668 (4.14), 2.673 (2.97), 2.678 (1.31), 3.747 (0.76), 3.765 (2.28), 3.783 (2.28), 3.801 (0.69), 5.289 (0.55), 5.305 (0.69), 5.320 (0.55), 7.189 (0.83), 7.209 (1.52), 7.230 (0.90), 7.367 (0.48), 7.384 (0.83), 7.395 (0.76), 7.600 (1.52), 7.624 (1.72), 10.032 (2.07).

Пример 112.

4-(3-Циклопентил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензамид



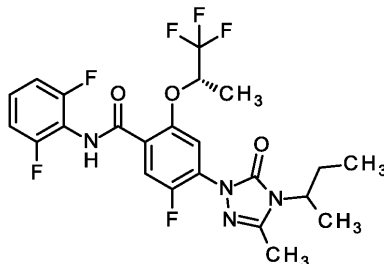
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-циклопентил-4-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

LC-MS (Метод А): R_t =1.36 мин; MS (ESIneg): m/z =527 $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.430 (4.79), 1.446 (4.74), 1.605 (0.52), 1.614 (0.84), 1.634 (1.50), 1.643 (1.45), 1.652 (1.64), 1.672 (1.22), 1.693 (1.36), 1.698 (1.31), 1.710 (1.41), 1.731 (0.99), 1.768 (0.56), 1.786 (0.89), 1.798 (1.03), 1.815 (1.36), 1.833 (0.94), 1.976 (0.56), 2.004 (1.41), 2.024 (1.13), 2.035 (0.80), 2.327 (0.75), 2.331 (0.56), 2.518 (3.24), 2.523 (2.21), 2.669 (0.75), 2.673 (0.52), 3.103 (0.42), 3.166 (1.17), 3.186 (1.64), 3.205 (1.08), 3.225 (0.42), 3.257 (16.00), 5.286 (0.75), 5.301 (0.99), 5.317 (0.70), 7.192 (1.50), 7.212 (3.05), 7.233 (1.92), 7.346 (0.66), 7.372 (0.52), 7.386 (1.31), 7.394 (0.94), 7.409 (1.13), 7.425 (0.66), 7.429 (0.66), 7.460 (0.70), 7.465 (0.70), 7.478 (0.47), 7.545 (1.88), 7.559 (3.66), 7.585 (1.92), 7.783 (0.42), 9.972 (4.04).

Пример 113.

4-[4-(Бутан-2-ил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси] бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-бутан-2-ил-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

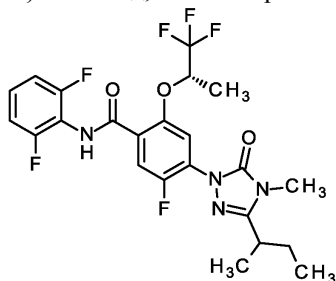
LC-MS (Метод А): R_t =1.31 мин; MS (ESIpos): m/z =517 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.833 (3.02), 0.852 (6.79), 0.870 (3.25), 1.233 (0.75), 1.428

(10.34), 1.446 (10.26), 1.714 (0.60), 1.732 (0.91), 1.750 (0.68), 1.766 (0.45), 1.959 (0.45), 1.977 (0.53), 2.000 (0.53), 2.017 (0.45), 2.312 (13.21), 2.323 (3.09), 2.327 (4.00), 2.332 (2.79), 2.336 (1.28), 2.518 (16.00), 2.523 (11.09), 2.539 (2.57), 2.660 (1.21), 2.665 (2.72), 2.669 (3.85), 2.673 (2.72), 2.678 (1.21), 3.288 (0.45), 3.372 (0.53), 3.962 (0.45), 3.979 (0.68), 4.002 (0.60), 5.331 (0.60), 5.346 (0.75), 5.363 (0.60), 7.188 (0.91), 7.208 (1.74), 7.228 (1.06), 7.405 (0.60), 7.548 (1.58), 7.572 (2.19), 9.974 (2.04).

Пример 114.

4-[3-(Бутан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид, смесь стереоизомеров



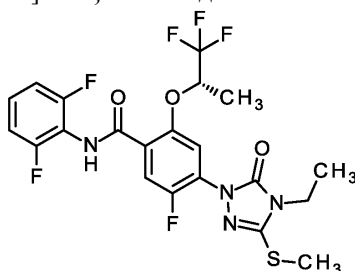
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 3-бутан-2-ил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.33$ мин; MS (ESIpos): $m/z=517$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.920 (3.85), 0.939 (8.54), 0.957 (4.16), 1.228 (8.26), 1.246 (8.38), 1.432 (5.29), 1.448 (5.20), 1.517 (0.61), 1.534 (0.98), 1.552 (1.19), 1.569 (1.19), 1.587 (0.73), 1.646 (1.74), 1.737 (0.70), 1.753 (1.04), 1.771 (1.16), 1.789 (0.83), 1.806 (0.49), 2.323 (0.67), 2.327 (0.89), 2.331 (0.67), 2.665 (0.70), 2.669 (0.92), 2.840 (0.83), 2.857 (1.53), 2.874 (1.47), 2.891 (0.73), 3.112 (0.58), 3.265 (16.00), 5.290 (0.89), 5.306 (1.13), 5.322 (0.83), 7.193 (1.80), 7.214 (3.46), 7.234 (2.11), 7.339 (0.49), 7.350 (0.46), 7.367 (1.38), 7.384 (2.20), 7.395 (2.26), 7.410 (1.41), 7.426 (0.86), 7.549 (2.17), 7.564 (4.07), 7.588 (2.11), 9.975 (4.19).

Пример 115.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[4-этил-3-(метилсульфанил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



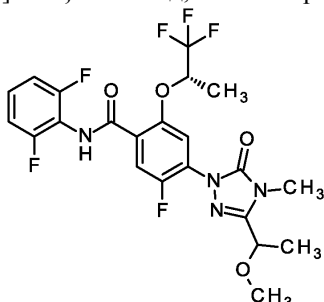
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-этил-3-метилсульфанил-1H-1,2,4-триазол-5-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.227 (2.93), 1.244 (6.69), 1.263 (2.90), 1.437 (3.81), 1.453 (3.78), 2.479 (1.22), 2.518 (2.19), 2.523 (1.52), 2.606 (16.00), 3.647 (0.78), 3.665 (2.50), 3.683 (2.45), 3.701 (0.74), 5.297 (0.60), 5.313 (0.79), 5.329 (0.59), 7.193 (1.16), 7.214 (2.43), 7.234 (1.53), 7.373 (0.47), 7.390 (0.65), 7.395 (0.63), 7.411 (0.86), 7.431 (0.52), 7.582 (1.62), 7.607 (1.95), 7.611 (1.74), 7.627 (1.43), 9.980 (3.30).

Пример 116.

N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-метоксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид, смесь стереоизомеров



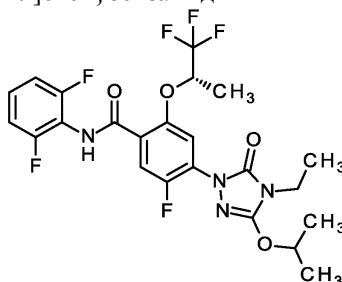
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и промежуточного со-

единения 11.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z=519$ $[M+H]^+$.

Пример 117.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[4-этил-5-оксо-3-(пропан-2-илокси)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



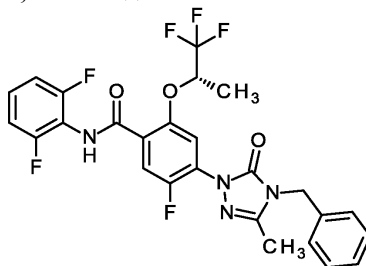
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-этил-3-изопропокси-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z=533$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.193 (2.96), 1.211 (6.72), 1.229 (3.18), 1.396 (15.67), 1.411 (16.00), 1.437 (3.84), 1.453 (3.75), 2.518 (3.86), 2.523 (2.64), 3.558 (0.81), 3.575 (2.54), 3.594 (2.48), 3.611 (0.75), 4.976 (0.42), 4.991 (1.04), 5.007 (1.43), 5.022 (1.05), 5.283 (0.62), 5.299 (0.78), 5.315 (0.59), 7.191 (1.16), 7.211 (2.34), 7.231 (1.46), 7.386 (0.72), 7.407 (0.80), 7.428 (0.51), 7.549 (1.79), 7.556 (1.58), 7.573 (2.36), 9.939 (3.20).

Пример 118.

4-(4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



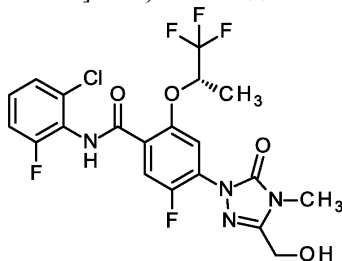
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 70 и 4-бензил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.36$ мин; MS (ESIpos): $m/z=551$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (5.20), 1.449 (5.14), 2.229 (16.00), 2.327 (1.01), 2.331 (0.73), 2.518 (4.26), 2.523 (2.99), 2.669 (1.05), 2.673 (0.73), 4.933 (6.79), 5.324 (0.81), 5.340 (1.05), 5.356 (0.78), 7.195 (1.62), 7.215 (3.41), 7.235 (2.18), 7.324 (3.48), 7.344 (5.91), 7.358 (1.93), 7.360 (1.76), 7.374 (0.63), 7.396 (4.43), 7.402 (1.66), 7.414 (4.14), 7.417 (2.84), 7.433 (1.88), 7.581 (2.31), 7.606 (2.55), 7.613 (2.26), 7.628 (2.03), 10.001 (4.88).

Пример 119.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



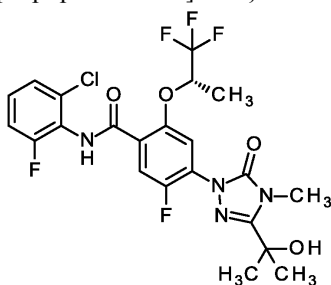
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z=507$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (4.35), 1.451 (4.32), 2.084 (2.30), 2.332 (0.82), 2.518 (4.49), 2.522 (3.03), 2.539 (0.42), 2.673 (0.81), 3.311 (16.00), 4.467 (4.30), 4.482 (4.39), 5.328 (0.67), 5.344 (0.84), 5.360 (0.61), 5.739 (1.40), 5.753 (3.18), 5.758 (0.71), 5.768 (1.32), 7.332 (0.40), 7.336 (0.44), 7.355 (1.02), 7.372 (0.63), 7.380 (0.77), 7.388 (0.54), 7.402 (0.44), 7.409 (1.00), 7.422 (1.15), 7.433 (2.15), 7.439 (2.69), 7.453 (0.52), 7.553 (1.69), 7.577 (2.42), 7.588 (1.55), 10.065 (3.45).

Пример 120.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



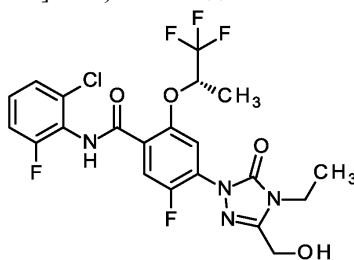
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z=535$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.437 (2.92), 1.453 (2.88), 1.526 (16.00), 2.084 (5.04), 2.322 (0.47), 2.326 (0.63), 2.331 (0.44), 2.518 (3.19), 2.522 (2.07), 2.664 (0.48), 2.668 (0.63), 2.673 (0.44), 3.299 (0.48), 3.453 (9.26), 5.326 (0.44), 5.342 (0.57), 5.358 (0.42), 5.750 (4.37), 7.355 (0.79), 7.374 (0.44), 7.382 (0.52), 7.410 (0.67), 7.424 (0.84), 7.435 (1.49), 7.441 (1.76), 7.549 (1.11), 7.573 (1.77), 7.586 (1.01), 10.046 (2.47).

Пример 121.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



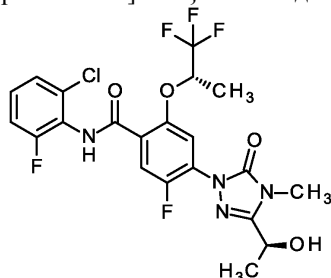
4-Бром-N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид (промежуточное соединение 71, 100 мг, 218 мкмоль), 4-этил-5-(гидроксиметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 6, 46.8 мг, 327 мкмоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (20 мг, 22 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (38 мг, 65 мкмоль) и карбонат цезия (142 мг, 436 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (2 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Масс-индуцируемая препаративная хроматография позволила получить выход целевого продукта (47.0 мг, 40% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.43), 1.233 (0.49), 1.264 (6.16), 1.282 (13.73), 1.300 (6.05), 1.436 (9.08), 1.451 (8.92), 2.084 (8.00), 2.322 (2.38), 2.326 (3.08), 2.331 (2.22), 2.518 (16.00), 2.522 (10.27), 2.664 (2.43), 2.669 (3.14), 2.673 (2.27), 3.764 (1.73), 3.782 (5.24), 3.800 (5.08), 3.818 (1.51), 4.479 (8.00), 4.493 (8.00), 5.331 (0.59), 5.347 (1.41), 5.363 (1.78), 5.380 (1.24), 5.396 (0.49), 5.759 (1.24), 5.789 (2.65), 5.803 (5.89), 5.817 (2.38), 7.337 (0.97), 7.356 (2.16), 7.372 (1.35), 7.380 (1.62), 7.388 (1.14), 7.408 (2.00), 7.422 (2.43), 7.433 (4.54), 7.439 (5.08), 7.453 (1.14), 7.550 (3.41), 7.575 (3.57), 7.588 (3.19), 7.602 (2.92), 10.065 (7.03).

Пример 122.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и промежуточного со-

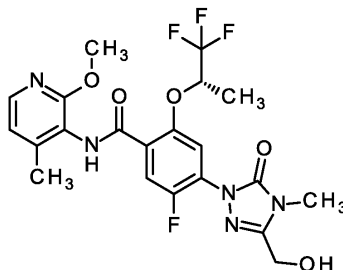
единения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (0.84), 1.457 (1.55), 1.474 (1.20), 2.084 (0.41), 2.522 (0.55), 3.331 (16.00), 3.341 (2.70), 5.821 (0.52), 5.836 (0.51), 7.440 (0.44), 7.575 (0.40), 10.056 (0.62).

Пример 123.

5-Фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



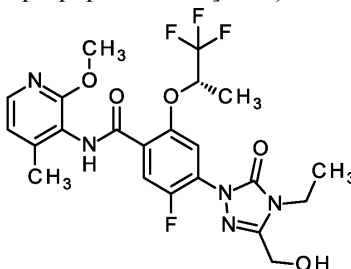
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 72 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z=500$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.444 (4.25), 1.460 (4.23), 2.084 (2.42), 2.220 (10.56), 2.331 (0.41), 2.518 (2.63), 2.522 (1.71), 2.539 (0.80), 2.669 (0.58), 2.673 (0.41), 3.312 (14.96), 3.321 (2.01), 3.860 (16.00), 4.468 (2.85), 4.482 (2.83), 5.363 (0.67), 5.378 (0.86), 5.395 (0.63), 5.742 (0.76), 5.756 (1.84), 5.770 (0.69), 6.932 (1.90), 6.946 (1.94), 7.552 (1.84), 7.569 (3.24), 7.594 (2.25), 7.968 (2.48), 7.981 (2.33), 9.663 (2.57).

Пример 124.

4-[4-Этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



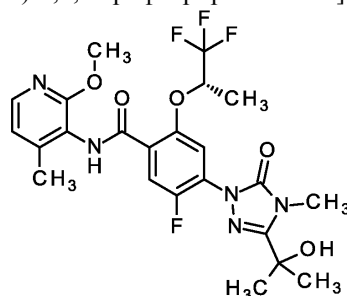
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 72 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.04$ мин; MS (ESI $^-$): $m/z=512$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.265 (2.79), 1.283 (6.36), 1.301 (2.76), 1.445 (4.67), 1.461 (4.64), 2.084 (1.75), 2.220 (11.39), 2.322 (0.54), 2.326 (0.72), 2.331 (0.50), 2.518 (3.15), 2.522 (2.07), 2.664 (0.55), 2.668 (0.73), 2.673 (0.53), 3.765 (0.77), 3.783 (2.39), 3.801 (2.36), 3.820 (0.83), 3.860 (16.00), 4.479 (3.13), 4.494 (3.09), 5.382 (0.72), 5.398 (0.94), 5.414 (0.68), 5.790 (0.86), 5.804 (2.02), 5.818 (0.80), 6.933 (2.05), 6.946 (2.10), 7.568 (4.64), 7.583 (2.02), 7.592 (2.39), 7.969 (2.59), 7.981 (2.48), 9.661 (2.82).

Пример 125.

5-Фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 72 и промежуточного соединения 7.

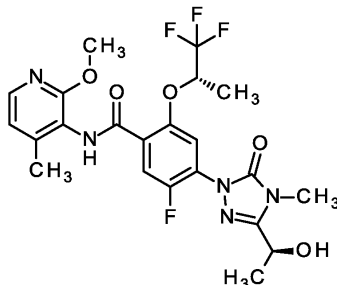
LC-MS (Метод А): $R_t=1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z=528$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (3.41), 1.463 (3.40), 1.526 (16.00), 2.084 (2.52), 2.221

(8.01), 2.322 (0.45), 2.326 (0.59), 2.331 (0.42), 2.518 (2.97), 2.522 (1.92), 2.539 (1.85), 2.664 (0.45), 2.668 (0.60), 2.673 (0.43), 3.454 (9.56), 3.861 (10.42), 5.363 (0.52), 5.378 (0.68), 5.394 (0.49), 5.750 (3.64), 5.759 (0.75), 6.934 (1.46), 6.947 (1.49), 7.550 (1.40), 7.566 (2.80), 7.591 (1.59), 7.969 (1.78), 7.983 (1.66), 9.645 (2.04).

Пример 126.

5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



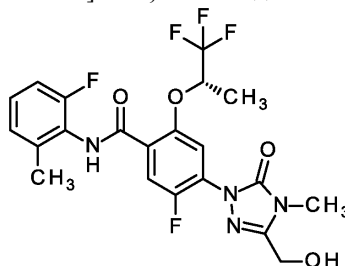
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 72 и промежуточного соединения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z=514$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (1.23), 1.458 (2.02), 1.462 (1.44), 1.475 (1.63), 2.084 (0.59), 2.221 (2.83), 2.518 (0.60), 3.331 (16.00), 3.342 (3.71), 5.822 (0.74), 5.836 (0.72), 6.934 (0.51), 6.947 (0.52), 7.547 (0.48), 7.562 (0.52), 7.568 (0.67), 7.593 (0.60), 7.969 (0.65), 7.982 (0.62), 9.653 (0.69).

Пример 127.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



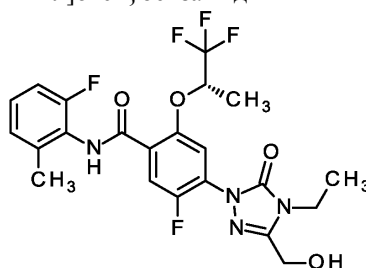
4-Бром-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (промежуточное соединение 73, 100 мг, 228 мкмоль), 5-(гидроксиметил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 8, 44 мг, 342 мкмоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (21 мг, 23 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (40 мг, 68 мкмоль) и карбонат цезия (149 мг, 456 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (2 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C на протяжении ночи. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Масс-индуцируемая препаративная хроматография позволила получить выход целевого продукта (75 мг, 67% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z=487$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.429 (1.77), 1.444 (1.76), 2.084 (0.46), 2.272 (4.04), 2.518 (0.63), 2.522 (0.42), 3.312 (5.92), 3.331 (16.00), 4.467 (1.28), 4.482 (1.28), 5.755 (0.87), 7.117 (0.60), 7.121 (0.58), 7.134 (0.64), 7.247 (0.40), 7.557 (0.88), 7.561 (1.14), 7.572 (0.77), 7.586 (0.93), 9.825 (1.07).

Пример 128.

4-[4-Этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



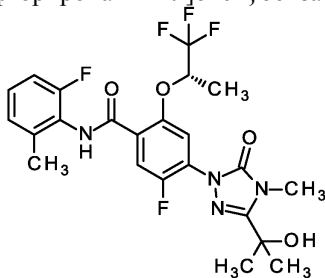
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 73 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.265 (4.21), 1.283 (9.63), 1.301 (4.15), 1.429 (7.02), 1.445 (6.97), 2.084 (3.62), 2.272 (16.00), 2.322 (0.49), 2.326 (0.63), 2.331 (0.45), 2.518 (2.93), 2.522 (1.84), 2.539 (0.57), 2.664 (0.49), 2.668 (0.64), 2.673 (0.45), 3.765 (1.15), 3.783 (3.62), 3.801 (3.50), 3.818 (1.04), 4.479 (4.44), 4.493 (4.41), 5.345 (0.45), 5.361 (1.10), 5.377 (1.41), 5.393 (1.03), 5.789 (1.19), 5.803 (2.91), 5.817 (1.10), 7.101 (0.95), 7.117 (2.38), 7.122 (2.32), 7.134 (2.57), 7.144 (1.44), 7.228 (1.11), 7.241 (1.24), 7.247 (1.61), 7.261 (1.24), 7.267 (0.79), 7.280 (0.67), 7.559 (3.84), 7.571 (3.09), 7.584 (5.27), 9.824 (4.24).

Пример 129.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



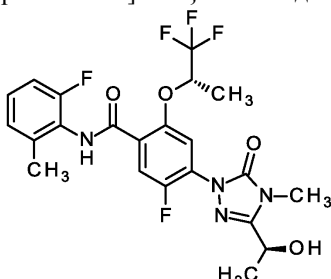
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 73 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.431 (3.30), 1.447 (3.27), 1.526 (16.00), 2.084 (1.07), 2.272 (7.50), 2.518 (1.61), 2.522 (1.04), 3.454 (10.04), 3.566 (0.51), 5.341 (0.51), 5.357 (0.66), 5.373 (0.48), 5.750 (3.35), 7.103 (0.45), 7.119 (1.12), 7.123 (1.08), 7.136 (1.20), 7.145 (0.67), 7.228 (0.52), 7.242 (0.59), 7.248 (0.75), 7.262 (0.58), 7.555 (2.56), 7.568 (1.40), 7.580 (1.72), 9.805 (1.93).

Пример 130.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



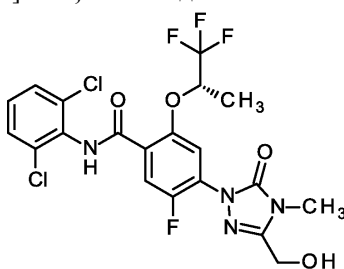
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 73 и промежуточного соединения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.431 (1.09), 1.447 (1.14), 1.458 (1.53), 1.474 (1.49), 2.084 (0.64), 2.272 (2.44), 2.518 (0.53), 3.332 (16.00), 3.342 (3.43), 5.821 (0.66), 5.836 (0.63), 7.551 (0.49), 7.558 (0.64), 7.566 (0.47), 7.583 (0.56), 9.813 (0.65).

Пример 131.

N-(2,6-Дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 74 и промежуточного соединения 8.

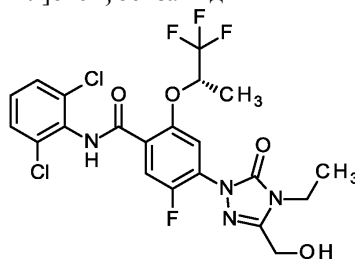
LC-MS (Метод А): $R_t=1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z=523$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.85), 1.433 (3.02), 1.449 (2.96), 1.526 (1.59), 2.272 (0.80), 2.322 (2.56), 2.326 (3.42), 2.331 (2.39), 2.518 (16.00), 2.522 (10.19), 2.664 (2.56), 2.668 (3.42), 2.673

(2.45), 3.311 (11.79), 3.453 (1.02), 4.468 (1.99), 4.482 (2.05), 5.354 (0.40), 5.369 (0.51), 5.756 (0.97), 5.770 (0.46), 7.405 (0.57), 7.426 (0.46), 7.528 (1.48), 7.552 (1.71), 7.581 (1.99), 7.601 (1.25), 10.227 (1.31).

Пример 132.

N-(2,6-Дихлорфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



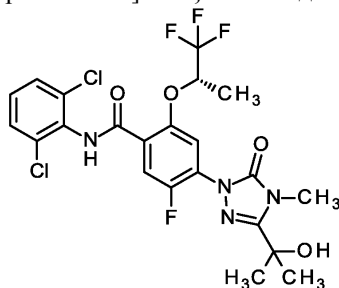
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 74 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z=537$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.53), 1.265 (7.31), 1.283 (16.00), 1.301 (7.10), 1.357 (0.46), 1.374 (0.40), 1.436 (12.55), 1.451 (12.45), 1.526 (0.53), 1.987 (0.51), 2.084 (9.22), 2.518 (6.57), 2.522 (4.25), 2.539 (0.68), 3.566 (2.01), 3.766 (2.03), 3.784 (6.24), 3.802 (6.13), 3.820 (1.88), 4.481 (8.03), 4.495 (7.97), 5.353 (0.82), 5.370 (1.92), 5.385 (2.49), 5.401 (1.80), 5.416 (0.72), 5.758 (2.13), 5.791 (2.03), 5.806 (4.14), 5.820 (1.90), 7.386 (3.02), 7.406 (4.92), 7.426 (4.21), 7.526 (5.85), 7.551 (5.81), 7.583 (15.94), 7.589 (5.81), 7.603 (15.87), 10.226 (7.55).

Пример 133.

N-(2,6-Дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



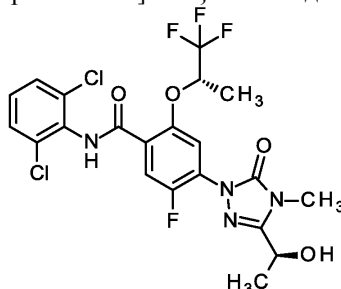
4-Бром-N-(2,6-дихлорфенил)-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (промежуточное соединение 74, 200 мг, 421 мкмоль), 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 7, 99 мг, 631 мкмоль), трис(дипенилиден)ацетондипалладий(0) (42 мг, 42 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (73 мг, 126 мкмоль) и карбонат цезия (274 мг, 842 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (4 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C на протяжении ночи. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Препаративная хроматография (вода + 0.5% муравьиной кислоты/ацетонитрил градиент) позволила получить выход целевого продукта (81 мг, 31% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z=551$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.390 (0.51), 1.405 (0.54), 1.439 (3.53), 1.455 (3.51), 1.527 (16.00), 2.084 (0.57), 3.455 (9.05), 5.350 (0.55), 5.366 (0.71), 5.382 (0.51), 5.751 (2.97), 7.388 (0.80), 7.408 (1.36), 7.428 (1.11), 7.526 (1.56), 7.550 (1.59), 7.572 (1.54), 7.585 (5.04), 7.605 (3.12), 10.207 (2.30).

Пример 134.

N-(2,6-Дихлорфенил)-5-фтор-4-[3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 74 и промежуточного со-

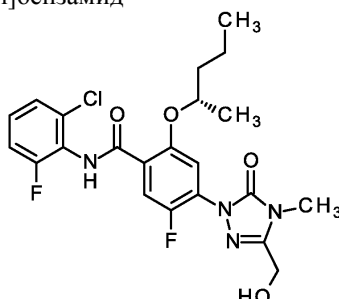
единения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z=537$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (1.52), 1.455 (1.87), 1.458 (2.15), 1.475 (1.80), 2.522 (0.41), 3.331 (16.00), 3.343 (3.88), 4.792 (0.45), 5.822 (0.81), 5.837 (0.76), 7.407 (0.55), 7.427 (0.44), 7.527 (0.64), 7.552 (0.66), 7.569 (0.61), 7.584 (2.15), 7.604 (1.24), 10.216 (0.92).

Пример 135.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



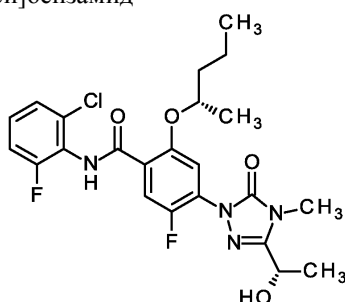
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 76 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.22$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z=479$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (3.52), 0.879 (8.40), 0.897 (3.94), 1.310 (4.20), 1.324 (4.23), 1.351 (0.50), 1.366 (0.45), 1.376 (0.53), 1.394 (0.47), 1.409 (0.49), 1.427 (0.42), 1.440 (0.44), 1.446 (0.46), 1.465 (0.46), 1.594 (0.44), 1.606 (0.56), 1.618 (0.44), 1.755 (0.40), 1.769 (0.43), 1.780 (0.43), 2.518 (1.71), 2.522 (1.17), 3.305 (16.00), 4.460 (4.12), 4.474 (4.10), 4.624 (0.72), 4.638 (0.73), 5.728 (1.22), 5.742 (2.79), 5.757 (1.12), 7.336 (0.45), 7.356 (1.12), 7.375 (0.75), 7.380 (0.89), 7.409 (1.65), 7.419 (1.61), 7.425 (1.94), 7.440 (2.05), 7.445 (1.93), 7.462 (0.68), 7.661 (1.39), 7.687 (1.37), 9.838 (3.19).

Пример 136.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



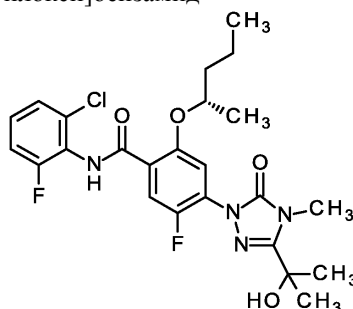
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 76 и промежуточного соединения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z=495$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.864 (1.26), 0.882 (3.04), 0.901 (1.43), 1.315 (1.50), 1.330 (1.53), 1.453 (2.64), 1.470 (2.62), 2.518 (0.45), 3.333 (16.00), 3.337 (7.21), 4.765 (0.42), 4.781 (0.60), 4.797 (0.42), 5.806 (1.01), 5.820 (1.00), 7.358 (0.44), 7.382 (0.55), 7.407 (0.75), 7.421 (0.68), 7.442 (0.70), 7.447 (0.68), 7.665 (0.50), 7.691 (0.48), 9.831 (1.25).

Пример 137.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



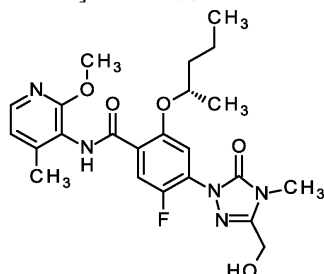
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 76 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.35$ мин; MS (ESIpos): $m/z=509$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.867 (2.19), 0.885 (5.11), 0.903 (2.45), 1.318 (2.72), 1.333 (2.73), 1.521 (16.00), 2.522 (0.76), 3.448 (9.18), 4.627 (0.49), 4.642 (0.47), 5.734 (3.86), 7.357 (0.74), 7.377 (0.53), 7.382 (0.63), 7.406 (0.81), 7.419 (1.17), 7.430 (1.03), 7.442 (1.31), 7.447 (1.22), 7.463 (0.44), 7.665 (0.89), 7.691 (0.87), 9.824 (2.15).

Пример 138.

5-Фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



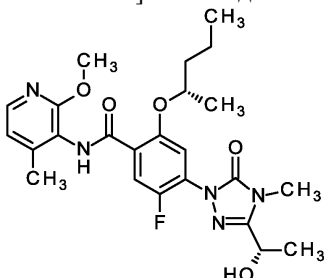
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 77 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z=474$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.871 (3.46), 0.889 (7.84), 0.908 (3.93), 1.316 (6.96), 1.331 (7.02), 1.350 (0.46), 1.369 (0.56), 1.394 (0.72), 1.411 (0.79), 1.428 (0.79), 1.447 (0.67), 1.453 (0.64), 1.472 (0.63), 1.595 (0.50), 1.615 (0.58), 1.629 (0.78), 1.639 (0.56), 1.653 (0.61), 1.741 (0.58), 1.756 (0.59), 1.767 (0.62), 1.775 (0.53), 2.208 (13.26), 2.327 (0.51), 2.668 (0.50), 3.306 (15.25), 3.876 (16.00), 4.461 (4.18), 4.475 (4.27), 4.641 (0.59), 4.657 (1.16), 4.672 (1.14), 4.688 (0.58), 5.728 (1.18), 5.742 (2.53), 5.757 (1.14), 6.942 (2.40), 6.955 (2.46), 7.408 (2.20), 7.423 (2.20), 7.691 (2.61), 7.718 (2.55), 7.965 (2.82), 7.979 (2.68), 9.634 (3.42).

Пример 139.

5-Фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



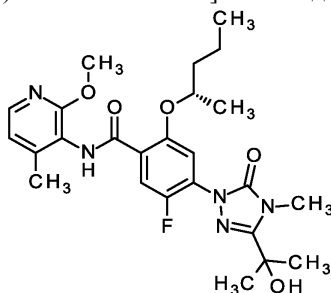
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 77 и промежуточного соединения 9.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z=488$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.875 (3.28), 0.893 (7.60), 0.912 (3.66), 1.321 (6.50), 1.336 (6.60), 1.372 (0.50), 1.397 (0.68), 1.415 (0.79), 1.430 (0.84), 1.453 (7.23), 1.470 (7.04), 1.596 (0.46), 1.616 (0.51), 1.630 (0.72), 1.640 (0.48), 1.655 (0.54), 1.744 (0.54), 1.758 (0.50), 1.770 (0.53), 1.777 (0.45), 2.207 (12.32), 2.326 (0.55), 2.522 (1.74), 2.668 (0.57), 3.877 (16.00), 4.641 (0.54), 4.657 (1.03), 4.672 (1.02), 4.687 (0.51), 4.765 (1.07), 4.780 (1.55), 4.796 (1.05), 5.806 (2.38), 5.820 (2.32), 6.943 (2.22), 6.956 (2.29), 7.405 (2.00), 7.421 (1.98), 7.693 (2.49), 7.720 (2.41), 7.966 (2.72), 7.979 (2.61), 9.632 (3.13).

Пример 140.

5-Фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



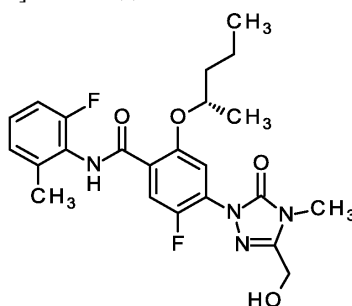
4-Бром-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид (промежуточное соединение 77, 200 мг, 470 мкмоль), 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 7, 67 мг, 427 мкмоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (39 мг, 43 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (74 мг, 128 мкмоль) и карбонат цезия (278 мг, 855 мкмоль) загрузили в микроволновый сосуд. Емкость продули аргоном, добавили диоксан (2 мл, дегазированный) и сосуд запечатали. Смесь перемешивали в течение 17 ч при 110°C на протяжении ночи. Полученную суспензию отфильтровали над целитом, промыли этилацетатом и сконцентрировали. Препаративная хроматография (вода + 0.1% муравьиной кислоты/ацетонитрил градиент) позволила получить выход целевого продукта (35.0 мг, 15% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =1.24 мин; MS (ESIpos): m/z =502 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.878 (2.20), 0.896 (4.86), 0.915 (2.44), 1.324 (4.31), 1.339 (4.36), 1.401 (0.51), 1.416 (0.62), 1.433 (0.61), 1.454 (0.54), 1.473 (0.49), 1.522 (16.00), 1.618 (0.42), 1.632 (0.54), 1.645 (0.42), 1.747 (0.43), 1.772 (0.44), 2.207 (8.28), 3.449 (8.87), 3.878 (9.62), 4.660 (0.77), 4.675 (0.75), 5.734 (3.35), 6.944 (1.52), 6.956 (1.55), 7.414 (1.37), 7.429 (1.37), 7.694 (1.55), 7.721 (1.52), 7.967 (1.70), 7.979 (1.65), 9.630 (2.22).

Пример 141.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



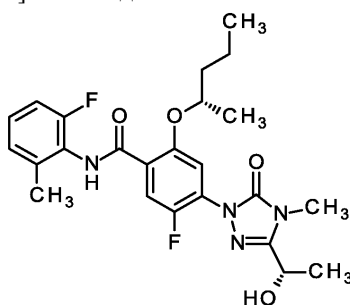
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 78 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): R_t =1.21 мин; MS (ESIpos): m/z =461 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (3.66), 0.878 (8.27), 0.896 (4.12), 1.293 (7.16), 1.308 (7.30), 1.329 (0.45), 1.346 (0.60), 1.354 (0.53), 1.363 (0.62), 1.372 (0.71), 1.379 (0.59), 1.389 (0.69), 1.398 (0.55), 1.405 (0.62), 1.411 (0.61), 1.422 (0.63), 1.436 (0.66), 1.455 (0.64), 1.557 (0.56), 1.577 (0.62), 1.591 (0.82), 1.602 (0.60), 1.615 (0.59), 1.715 (0.59), 1.730 (0.63), 1.740 (0.62), 2.084 (1.38), 2.276 (13.44), 2.327 (0.41), 3.305 (16.00), 4.459 (4.21), 4.473 (4.23), 4.575 (0.62), 4.590 (1.18), 4.605 (1.16), 4.621 (0.59), 5.725 (1.16), 5.739 (2.58), 5.754 (1.09), 7.106 (0.86), 7.127 (3.02), 7.144 (2.49), 7.229 (0.90), 7.244 (1.07), 7.249 (1.34), 7.264 (1.06), 7.282 (0.50), 7.363 (2.31), 7.378 (2.28), 7.607 (2.66), 7.633 (2.62), 9.656 (3.60).

Пример 142.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



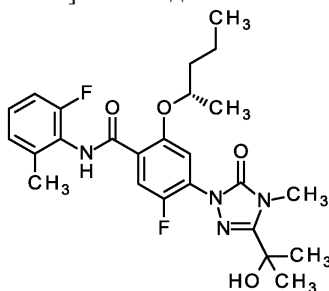
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 78 и промежуточного соединения 9.

LC-MS (Метод А): R_t =1.27 мин; MS (ESIpos): m/z =475 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (4.32), 0.881 (9.61), 0.899 (4.83), 1.297 (8.50), 1.312 (8.60), 1.332 (0.58), 1.350 (0.75), 1.375 (0.91), 1.392 (1.00), 1.411 (0.98), 1.453 (9.31), 1.469 (9.07), 1.544 (0.40), 1.558 (0.68), 1.578 (0.79), 1.591 (1.01), 1.602 (0.76), 1.616 (0.74), 1.647 (0.67), 1.703 (0.49), 1.717 (0.75), 1.733 (0.79), 1.744 (0.78), 1.777 (0.44), 2.084 (0.91), 2.276 (16.00), 2.327 (0.48), 2.670 (0.43), 4.575 (0.76), 4.590 (1.44), 4.605 (1.44), 4.620 (0.75), 4.764 (1.45), 4.779 (2.12), 4.795 (1.42), 5.803 (3.14), 5.818 (3.06), 7.108 (1.00), 7.127 (3.69), 7.145 (3.08), 7.230 (1.07), 7.245 (1.30), 7.250 (1.63), 7.264 (1.32), 7.284 (0.62), 7.360 (2.96), 7.375 (2.92), 7.393 (0.65), 7.608 (3.10), 7.634 (3.03), 9.647 (4.40).

Пример 143.

5-Фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



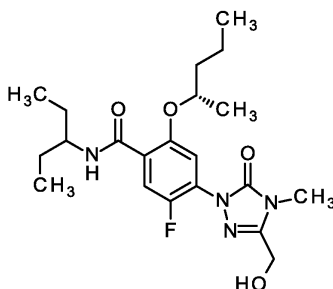
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 78 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): R_t =1.34 мин; MS (ESI^{neg}): m/z =487 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.866 (2.19), 0.884 (4.82), 0.903 (2.44), 1.300 (4.32), 1.315 (4.34), 1.353 (0.43), 1.360 (0.42), 1.378 (0.51), 1.395 (0.56), 1.411 (0.57), 1.436 (0.48), 1.455 (0.48), 1.520 (16.00), 1.559 (0.43), 1.579 (0.45), 1.593 (0.57), 1.603 (0.42), 1.647 (0.42), 1.720 (0.42), 1.736 (0.43), 1.745 (0.43), 2.275 (8.06), 3.447 (8.88), 4.593 (0.76), 4.608 (0.75), 5.730 (3.40), 7.108 (0.55), 7.128 (1.93), 7.146 (1.62), 7.231 (0.57), 7.250 (0.85), 7.264 (0.71), 7.367 (1.65), 7.383 (1.80), 7.608 (1.55), 7.634 (1.51), 9.640 (2.25).

Пример 144.

5-Фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



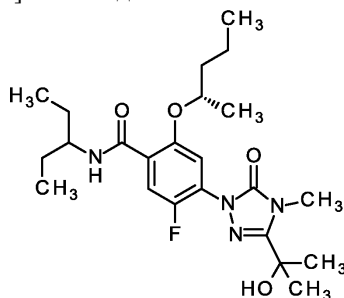
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 79 и промежуточного соединения 8.

LC-MS (Метод А): R_t =1.22 мин; MS (ESI^{pos}): m/z =423 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.867 (7.77), 0.885 (16.00), 0.903 (8.54), 1.254 (6.10), 1.269 (6.10), 1.391 (1.79), 1.405 (2.17), 1.422 (2.18), 1.439 (1.52), 1.524 (1.20), 1.540 (1.79), 1.557 (2.08), 1.574 (1.86), 1.590 (1.60), 1.612 (1.00), 1.633 (0.89), 1.648 (0.79), 1.658 (0.77), 2.084 (0.91), 2.328 (0.59), 2.669 (0.58), 3.291 (12.37), 3.779 (0.87), 3.799 (0.87), 4.445 (3.36), 4.457 (3.37), 4.569 (0.62), 4.583 (1.13), 4.597 (1.12), 4.612 (0.61), 5.731 (1.69), 7.303 (2.01), 7.318 (1.97), 7.584 (2.05), 7.611 (2.04), 7.901 (1.46), 7.923 (1.42).

Пример 145.

5-Фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 79 и промежуточного соединения 7.

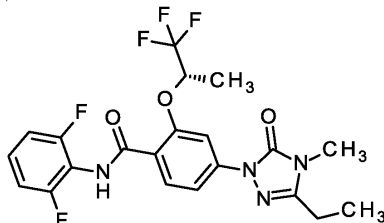
LC-MS (Метод А): R_t =1.35 мин; MS (ESI^{pos}): m/z =451 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.866 (3.28), 0.875 (3.04), 0.885 (7.22), 0.893 (5.83), 0.903 (3.83), 0.911 (2.71), 1.261 (4.33), 1.276 (4.33), 1.358 (0.43), 1.368 (0.70), 1.375 (0.63), 1.386 (0.93), 1.394

(0.77), 1.403 (1.03), 1.409 (1.03), 1.423 (1.07), 1.428 (1.04), 1.442 (0.79), 1.507 (16.00), 1.527 (0.83), 1.541 (0.97), 1.546 (0.89), 1.559 (1.07), 1.576 (0.93), 1.593 (0.80), 1.600 (0.54), 1.614 (0.50), 1.640 (0.47), 1.649 (0.41), 1.655 (0.40), 1.665 (0.45), 2.084 (2.21), 3.434 (9.28), 3.783 (0.46), 3.804 (0.46), 4.588 (0.65), 4.603 (0.65), 5.718 (3.35), 7.310 (1.36), 7.325 (1.34), 7.592 (1.62), 7.619 (1.58), 7.896 (0.88), 7.918 (0.86).

Пример 146.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-{{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



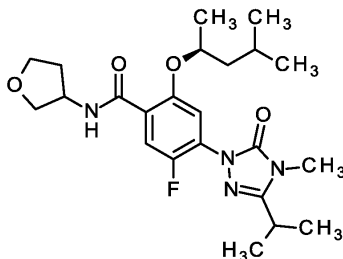
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 75 и 3-этил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z=471$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.237 (4.30), 1.256 (9.64), 1.275 (4.45), 1.496 (3.45), 1.512 (3.43), 2.085 (1.81), 2.518 (1.43), 2.523 (0.98), 2.652 (1.28), 2.671 (4.17), 2.689 (3.89), 2.708 (1.12), 3.231 (16.00), 5.260 (0.57), 5.276 (0.74), 5.292 (0.55), 7.183 (1.03), 7.203 (2.12), 7.223 (1.29), 7.375 (0.58), 7.395 (0.90), 7.412 (0.44), 7.733 (4.45), 7.893 (1.89), 9.684 (3.29).

Пример 147.

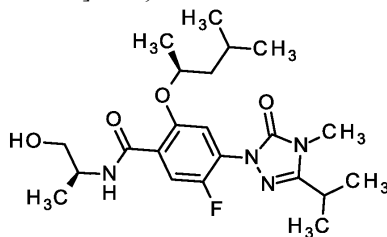
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензойную кислоту (промежуточное соединение 82, 150 мг, 395 мкмоль) и тетрагидрофуран-3-амин (44.0 мг, 505 мкмоль) растворили в дихлорметане (20 мл). Добавили триэтиламин (167 мкл, 1.2 ммоль) и в последствии НАТУ (190 мг, 499 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель удалили и смесь очистили с помощью препаративной TLC с выходом 66mg целевого продукта (37% выхода).

Пример 148.

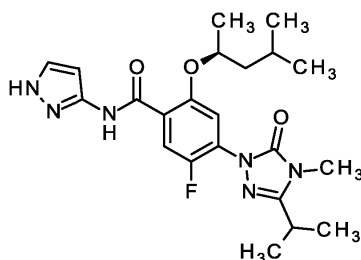
5-Фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси} бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и (2R)-2-аминопропан-1-ола.

Пример 149.

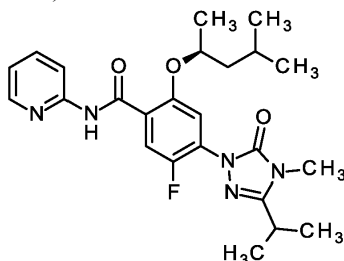
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{[(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(1H-пиразол-3-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и 1 Н-пиразол-3-амина.

Пример 150.

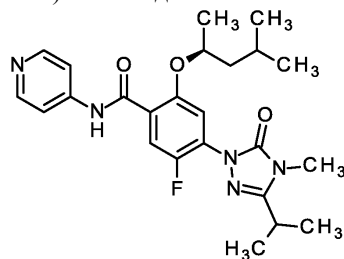
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(пиридин-2-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и пиридин-2-амина.

Пример 151.

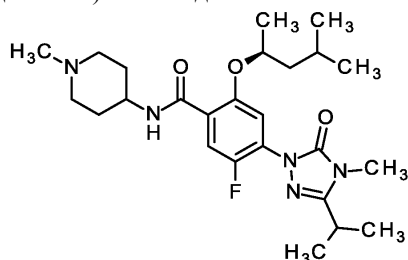
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(пиридин-4-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и пиридин-4-амина.

Пример 152.

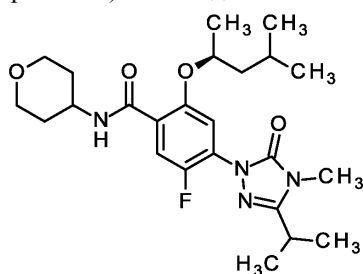
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и 1-метилпиперидин-4-амина.

Пример 153.

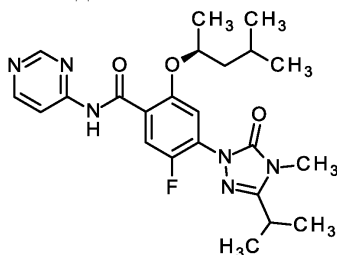
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина.

Пример 154.

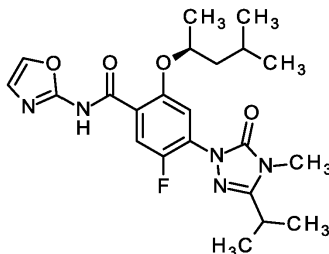
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(пиримидин-4-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и пиримидин-4-амина.

Пример 155.

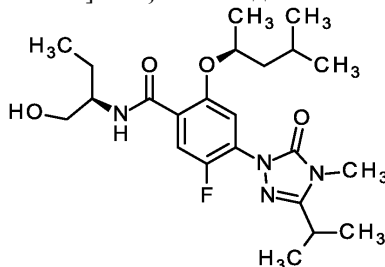
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}-N-(1,3-оксазол-2-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и 1,3-оксазол-2-амина.

Пример 156.

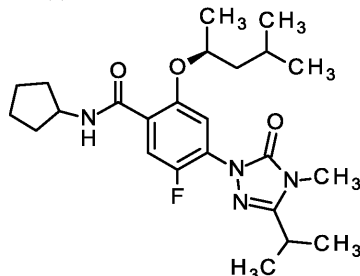
5-Фтор-N-[(2R)-1-гидроксибутан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и (2R)-2-аминобутан-1-ола.

Пример 157.

N-Циклопентил-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензамид

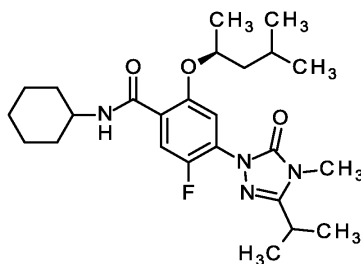


Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и циклопентанамина.

MS (ESIpos): m/z=446 [M+H]⁺.

Пример 158.

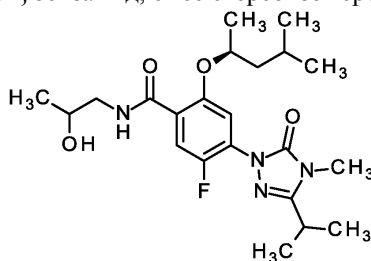
N-Циклогексил-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-{{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и циклогексанамина.
MS (ESIpos): $m/z=460$ $[M+H]^+$.

Пример 159.

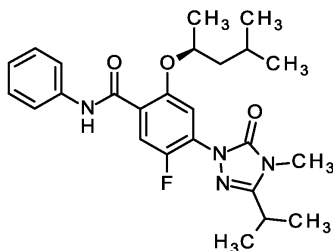
5-Фтор-N-(2-гидроксипропил)-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси] бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и 1-аминопропан-2-ола

Пример 160.

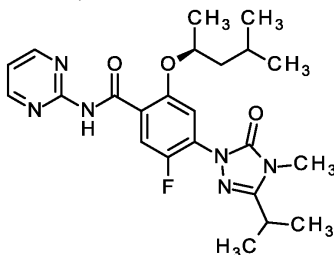
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси]-N-фенилбензамид



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и анилина.
MS (ESI^{neg}): $m/z=453$ $[M-H]^-$.

Пример 161.

5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси]-N-(пиримидин-2-ил)бензамид

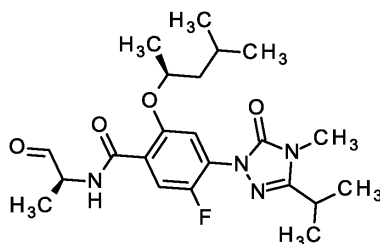


5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси]бензойную кислоту (промежуточное соединение 82, 150 мг, 395 мкмоль) растворили в дихлорметане (5 мл). Добавили оксалилхлорид (140 мкл, 1.6 ммоль) и впоследствии DMF (30 мкл, 390 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь сконцентрировали. Полученный остаток суспендировали в дихлорметане (5 мл), добавили пиримидин-2-амин (60.0 мг, 631 мкмоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи. Растворитель удалили и смесь очистили посредством колоночной хроматографии с выходом целевого продукта (15 мг, 8% выхода).

Пример 162.

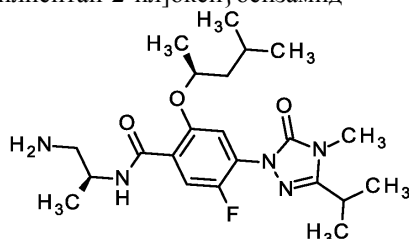
N-[(2R)-1-Аминопропан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси] бензамид.

Этап А: 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил}окси]-N-[(2R)-1-охопропан-2-ил]бензамид



5-Фтор-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамид (пример 148, 120 мг, 275 мкмоль) растворили в DCM. Добавили периодиан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он, 233 мг, 550 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь отфильтровали и раствор сконцентрировали с выходом целевого промежуточного соединения, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Этап В: N-[(2R)-1-аминопропан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}бензамид

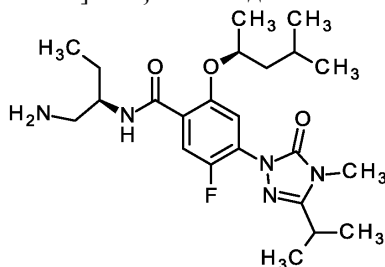


5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-[(2R)-1-охопропан-2-ил]бензамид (промежуточное соединение выше, 75.0 мг, 173 мкмоль) растворили в сухом метаноле (10 мл). Добавили хлорид цинка (1М раствор в эфире, 0.32 мл, 0.32 ммоль) и впоследствии формиат аммония (110 мг, 1.6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили цианоборгидрид натрия (20 мг, 0.32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь сконцентрировали и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом целевого продукта (10 мг, 14% выхода).

MS (ESIpos): $m/z=436$ $[M+H]^+$.

Пример 163.

N-[(2R)-1-Аминобутан-2-ил]-5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси} бензамид

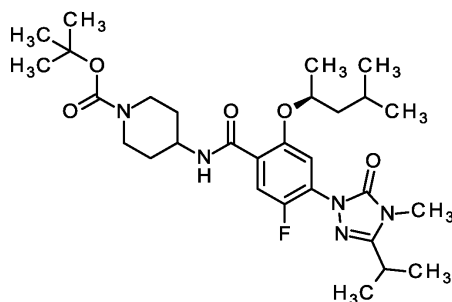


Синтезирован по аналогии с примером 162 из примера 156 в два этапа.

Пример 164.

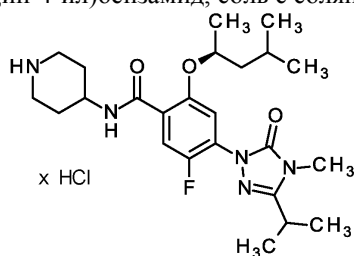
5-Фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси}-N-(пиперидин-4-ил)бензамид, соль с соляной кислотой.

Этап А: трет-бутил 4-[(5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси} бензоил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Синтезирован по аналогии с примером 147 из промежуточного соединения 82 и трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата.

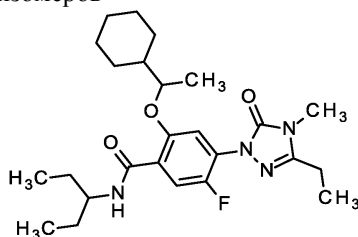
Этап В: 5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2-(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси]-N-(пиперидин-4-ил)бензамид, соль с соляной кислотой



трет-бутил 4-[(5-фтор-4-[4-метил-5-оксо-3-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[2-(2S)-4-метилпентан-2-ил]окси]бензоил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (136 мг, 242 мкмоль) растворили в метаноле и газ хлороводорода пробулькивали через реакцию в течение 20 мин. Растворитель выпарили с выходом целевого продукта (98 мг, 82% выхода).

Пример 165.

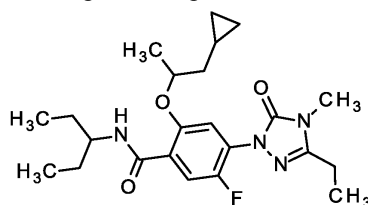
2-(1-Циклогексилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,5-дифтор-N-(пентан-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 87, 350 мг, 993 мкмоль) и 1-циклопентилэтанол (227 мг, 1.99 ммоль) растворили в ДМФ (20 мл). Аккуратно добавили гидрид натрия (95.3 мг, 50% в минеральном масле, 1.99 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Смесь медленно влили в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические фракции высушили и сконцентрировали. Продукт очистили с помощью колоночной хроматографии (100 мг, 21% выхода).

Пример 166.

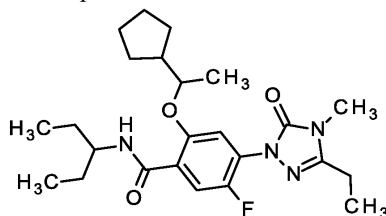
2-[(1-Циклопропилпропан-2-ил)окси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 1-циклопропилпропан-2-ола.

Пример 167.

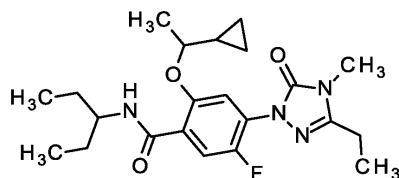
2-(1-Циклопентилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 1-циклопентилэтанола.

Пример 168.

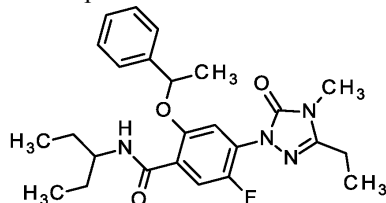
2-(1-Циклопропилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 1-циклопропилэтанола.

Пример 169.

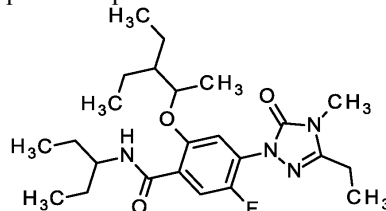
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)-2-(1-фенилэтокси)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 1-фенилэтанола.

Пример 170.

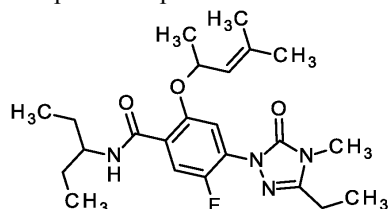
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[(3-этилпентан-2-ил)окси]-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 3-этилпентан-2-ола.

Пример 171.

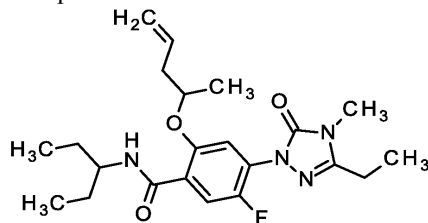
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(4-метилпент-3-ен-2-ил)окси]-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 4-метилпент-3-ен-2-ола.

Пример 172.

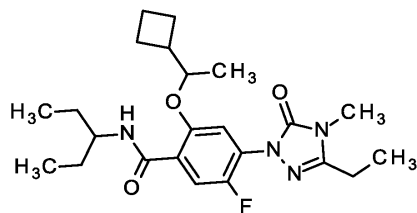
4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и пент-4-ен-2-ола.

Пример 173.

2-(1-Циклобутилэтокси)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(пентан-3-ил)бензамид, смесь стереоизомеров

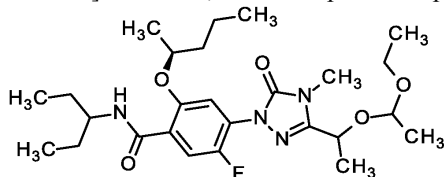


Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 87 и 1-циклобутил-этанола.

Пример 174.

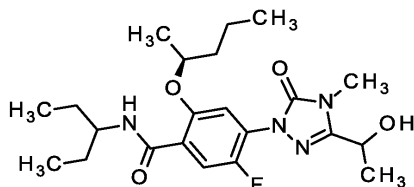
5-Фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 4-{3-[1-(1-этоксипропокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 85 и (2S)-пентан-2-ола.

Этап В: 5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид, смесь стереоизомеров

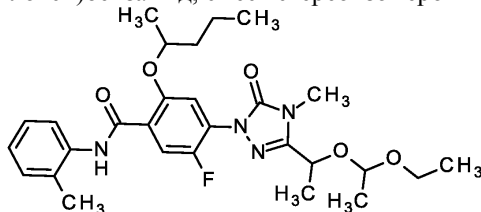


4-{3-[1-(1-Этоксипропокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамид (промежуточное соединение из этапа А выше, 50.0 мг, 98.3 мкмоль) растворили в метаноле (5 мл). Добавили 5 капель соляной кислоты (0,1N в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре, пока TLC не показала полное превращение. Добавили твердый карбоант натрия и смесь сконцентрировали. Продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с выходом целевого продукта.

Пример 175.

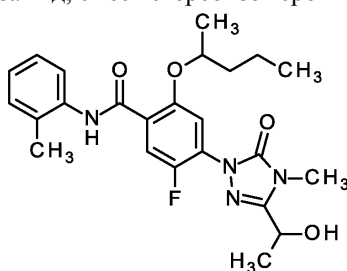
5-Фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров.

Этап А: 4-{3-[1-(1-этоксипропокси)этил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров



Синтезирован по аналогии с примером 165 из промежуточного соединения 86 и 2-пентанола.

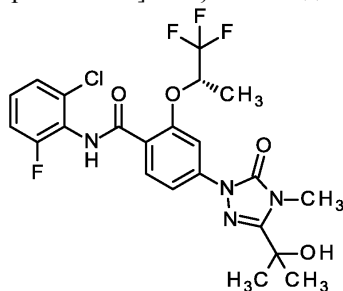
Этап В: 5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамид, смесь стереоизомеров



Из промежуточного соединения из этапа А была удалена защитная группа по аналогии с примером 174.

Пример 176.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



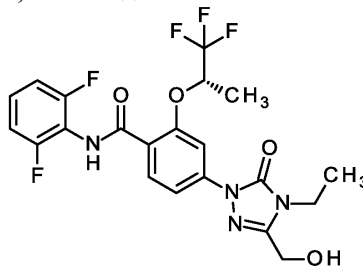
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 100 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): R_t =1.26 мин; MS (ESIpos): m/z =517 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.506 (2.67), 1.522 (2.71), 1.561 (16.00), 2.084 (1.89), 2.518 (1.73), 2.523 (1.13), 3.455 (9.84), 5.302 (0.49), 5.744 (4.69), 7.347 (0.62), 7.365 (0.49), 7.371 (0.47), 7.397 (0.62), 7.411 (0.60), 7.418 (0.49), 7.429 (1.33), 7.433 (1.25), 7.693 (0.45), 7.714 (0.84), 7.758 (0.94), 7.778 (0.51), 7.920 (1.14), 9.751 (2.36).

Пример 177.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



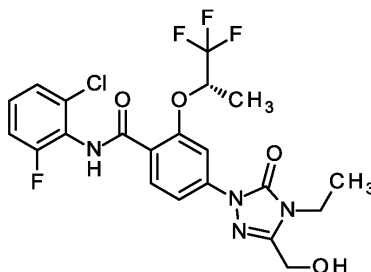
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 75 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): R_t =1.13 мин; MS (ESIpos): m/z =487 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.72), 1.142 (0.94), 1.154 (0.92), 1.172 (1.86), 1.190 (0.96), 1.264 (5.47), 1.282 (12.61), 1.300 (5.66), 1.467 (0.69), 1.493 (6.60), 1.509 (6.63), 1.987 (3.14), 2.518 (4.53), 2.523 (2.89), 3.771 (1.46), 3.789 (4.72), 3.807 (4.62), 3.824 (1.41), 4.017 (0.74), 4.035 (0.72), 4.507 (5.34), 4.521 (5.44), 5.273 (0.45), 5.289 (1.07), 5.305 (1.39), 5.321 (1.04), 5.336 (0.44), 5.759 (16.00), 5.803 (1.28), 5.818 (2.94), 5.832 (1.24), 7.183 (1.98), 7.203 (4.05), 7.224 (2.48), 7.360 (0.45), 7.376 (1.01), 7.396 (1.46), 7.412 (0.81), 7.740 (7.72), 7.873 (3.56), 9.713 (6.55).

Пример 178.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



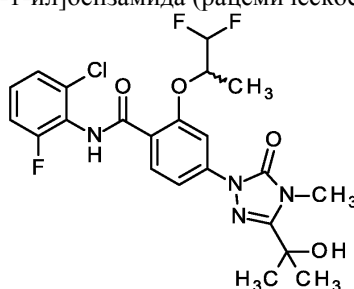
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 100 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): R_t =1.18 мин; MS (ESIpos): m/z =503 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.89), 1.172 (1.78), 1.190 (0.89), 1.265 (2.35), 1.284 (5.45), 1.301 (2.38), 1.500 (3.51), 1.516 (3.51), 1.988 (3.13), 2.518 (4.45), 2.523 (2.95), 3.772 (0.62), 3.790 (1.98), 3.808 (1.98), 3.825 (0.59), 4.017 (0.68), 4.035 (0.66), 4.509 (1.90), 4.521 (1.96), 5.321 (0.50), 5.337 (0.64), 5.354 (0.48), 5.759 (16.00), 5.821 (1.00), 7.346 (0.77), 7.369 (0.55), 7.395 (0.61), 7.409 (0.66), 7.427 (1.60), 7.431 (1.55), 7.447 (0.44), 7.752 (2.99), 7.881 (1.57), 9.772 (2.51).

Пример 179.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение)



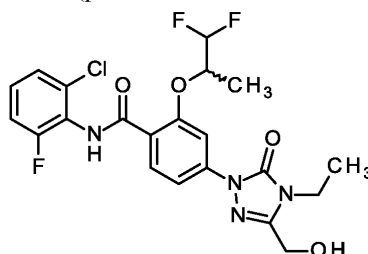
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 101 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): R_t =1.22 мин; MS (ESI^{neg}): m/z =497 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (2.27), 1.448 (2.25), 1.559 (16.00), 2.083 (1.61), 2.518 (0.65), 2.522 (0.44), 3.455 (9.56), 5.746 (4.46), 5.757 (0.55), 6.333 (0.47), 6.341 (0.47), 7.349 (0.66), 7.367 (0.45), 7.372 (0.50), 7.399 (0.63), 7.413 (0.65), 7.419 (0.46), 7.434 (1.29), 7.439 (1.20), 7.646 (0.68), 7.650 (0.68), 7.667 (0.77), 7.672 (0.78), 7.907 (0.98), 7.928 (0.85), 7.949 (1.21), 7.952 (1.17), 9.595 (2.01).

Пример 180.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение)



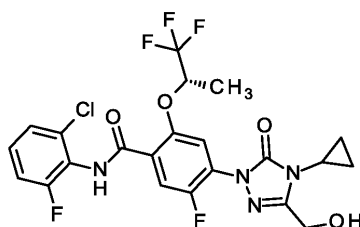
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 101 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): R_t =1.11 мин; MS (ESI^{pos}): m/z =485 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.56), 1.142 (0.76), 1.154 (1.29), 1.172 (2.55), 1.190 (1.31), 1.265 (5.67), 1.283 (13.21), 1.301 (5.79), 1.429 (7.52), 1.444 (7.56), 1.467 (0.58), 1.988 (4.56), 2.518 (5.65), 2.523 (3.66), 3.771 (1.49), 3.789 (4.82), 3.807 (4.76), 3.825 (1.43), 4.017 (1.01), 4.035 (1.01), 4.508 (5.05), 4.521 (5.09), 4.921 (0.82), 4.938 (0.82), 4.946 (0.80), 5.759 (16.00), 5.805 (1.17), 5.819 (2.79), 5.833 (1.15), 6.188 (0.80), 6.196 (0.78), 6.325 (1.55), 6.333 (1.57), 6.463 (0.74), 6.471 (0.76), 7.329 (0.92), 7.349 (2.21), 7.367 (1.49), 7.372 (1.65), 7.379 (1.21), 7.393 (1.15), 7.399 (2.05), 7.413 (2.09), 7.419 (1.55), 7.434 (4.36), 7.439 (4.04), 7.455 (1.31), 7.459 (1.13), 7.692 (2.15), 7.697 (2.13), 7.713 (2.43), 7.717 (2.63), 7.897 (7.06), 7.919 (2.75), 9.611 (6.13).

Пример 181.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклопропил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и 4-циклопропил-3-этил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

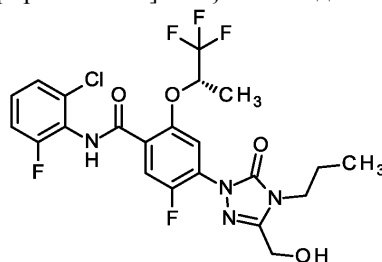
LC-MS (Метод А): R_t =1.13 мин; MS (ESI^{neg}): m/z =531 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.835 (0.45), 0.946 (1.36), 0.965 (5.14), 0.979 (5.73), 0.983 (4.95), 0.996 (2.64), 1.014 (1.27), 1.033 (1.36), 1.041 (2.73), 1.051 (6.55), 1.059 (6.32), 1.072 (2.82), 1.081 (1.32), 1.108 (1.14), 1.143 (1.50), 1.154 (5.00), 1.172 (9.05), 1.190 (4.36), 1.232 (0.45), 1.433 (12.68), 1.449 (12.59), 1.467 (1.41), 1.484 (0.45), 1.810 (0.64), 1.987 (16.00), 2.084 (14.41), 2.322 (1.91), 2.326 (2.59), 2.331 (1.91), 2.522 (9.14), 2.664 (1.91), 2.668 (2.64), 2.673 (1.91), 2.919 (0.95), 2.928 (1.95), 2.937 (2.68), 2.946 (3.64), 2.955 (2.36), 2.963 (1.82), 2.973 (0.86), 3.469 (0.41), 4.000 (1.32), 4.017 (3.86), 4.035 (3.82), 4.053 (1.27), 4.504 (7.45), 4.515 (7.55), 4.540 (0.59), 5.299 (0.82), 5.316 (1.86), 5.331 (2.45), 5.347 (1.82), 5.363

(0.77), 5.704 (2.55), 5.758 (13.95), 7.333 (1.27), 7.352 (2.86), 7.369 (1.77), 7.376 (2.05), 7.385 (1.32), 7.405 (2.23), 7.419 (2.82), 7.430 (5.86), 7.436 (6.50), 7.450 (1.64), 7.540 (4.86), 7.552 (4.18), 7.565 (7.95), 10.065 (5.45).

Пример 182.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

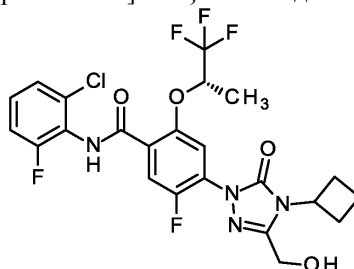


Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и 5-(гидроксиметил)-4-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.19$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=533$ [M-H]⁻.

Пример 183.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклобутил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



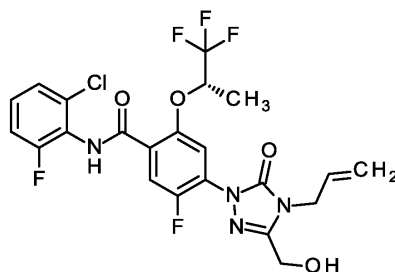
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и 3-циклобутил-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.22$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=545$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (2.55), 1.172 (5.00), 1.190 (2.52), 1.233 (0.40), 1.437 (15.95), 1.452 (16.00), 1.488 (0.67), 1.680 (1.17), 1.700 (2.35), 1.706 (1.90), 1.726 (3.10), 1.746 (2.87), 1.770 (3.42), 1.794 (2.37), 1.820 (0.65), 1.987 (9.07), 2.084 (3.07), 2.195 (1.97), 2.215 (5.10), 2.222 (3.85), 2.236 (5.02), 2.256 (1.92), 2.326 (1.45), 2.522 (5.72), 2.669 (1.45), 2.867 (1.10), 2.891 (3.70), 2.917 (5.00), 2.945 (3.37), 2.970 (0.95), 3.566 (1.17), 4.000 (0.77), 4.017 (2.22), 4.035 (2.22), 4.053 (0.70), 4.456 (9.97), 4.468 (10.05), 4.620 (0.77), 4.642 (2.48), 4.664 (3.60), 4.686 (2.35), 4.708 (0.70), 5.325 (1.05), 5.341 (2.40), 5.357 (3.05), 5.373 (2.27), 5.389 (0.92), 5.758 (1.12), 5.770 (2.42), 5.784 (4.92), 5.797 (2.40), 7.336 (1.82), 7.355 (3.95), 7.372 (2.48), 7.379 (2.87), 7.387 (2.05), 7.408 (3.50), 7.421 (4.30), 7.433 (7.87), 7.438 (9.15), 7.453 (2.10), 7.548 (5.67), 7.573 (6.80), 7.579 (6.15), 7.594 (5.15), 10.072 (8.92).

Пример 184.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 71 и 5-(гидроксиметил)-4-(проп-2-ен-1-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она.

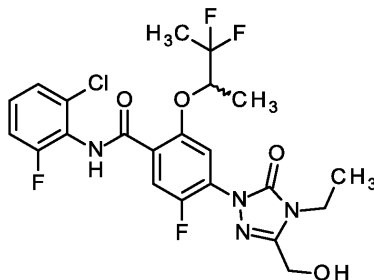
LC-MS (Метод А): $R_t=1.16$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=533$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.437 (5.63), 1.453 (5.64), 2.074 (1.19), 2.518 (2.88), 2.523 (1.91), 4.396 (3.19), 4.409 (3.20), 4.443 (3.19), 4.450 (3.16), 5.167 (1.56), 5.170 (1.63), 5.209 (1.78), 5.213 (1.90), 5.223 (1.96), 5.227 (1.86), 5.249 (2.01), 5.253 (1.90), 5.350 (0.84), 5.366 (1.08), 5.382 (0.78), 5.759 (16.00), 5.814 (1.01), 5.922 (0.47), 5.936 (1.10), 5.948 (0.80), 5.961 (1.10), 5.978 (1.11), 5.991 (0.73), 6.004 (0.90), 7.331 (0.51), 7.351 (1.21), 7.375 (0.92), 7.400 (0.86), 7.429 (2.46), 7.433 (2.48), 7.448 (0.69), 7.555

(1.94), 7.580 (2.02), 7.597 (1.39), 7.611 (1.35), 10.077 (2.09).

Пример 185.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-2-{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фторбензамида (рацемическое соединение)



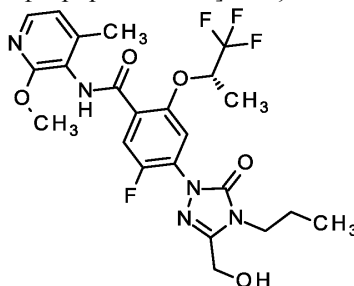
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 102 и промежуточного соединения 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=515$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.027 (1.52), 1.042 (2.23), 1.071 (1.10), 1.138 (0.46), 1.237 (0.66), 1.255 (0.88), 1.265 (6.98), 1.282 (16.00), 1.300 (7.08), 1.340 (10.09), 1.356 (9.96), 1.650 (6.02), 1.699 (11.55), 1.748 (5.23), 2.074 (0.50), 2.084 (13.11), 2.518 (4.37), 2.522 (2.95), 3.742 (0.44), 3.764 (1.86), 3.781 (6.02), 3.800 (5.85), 3.817 (1.68), 4.478 (9.08), 4.492 (9.12), 4.896 (0.64), 4.920 (1.26), 4.936 (1.26), 4.958 (0.60), 5.758 (1.36), 5.784 (2.79), 5.799 (6.54), 5.813 (2.63), 7.336 (0.96), 7.341 (1.06), 7.361 (2.45), 7.378 (1.50), 7.384 (1.90), 7.391 (1.30), 7.404 (1.06), 7.411 (2.33), 7.425 (2.61), 7.431 (2.17), 7.438 (4.85), 7.444 (6.40), 7.458 (1.30), 7.464 (1.00), 7.531 (3.51), 7.546 (3.49), 7.570 (3.81), 7.595 (3.65), 10.005 (8.52).

Пример 186.

5-Фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



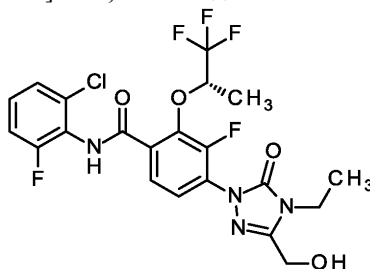
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 72 и 5-(гидроксиметил)-4-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.10$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=528$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.900 (3.08), 0.918 (7.06), 0.936 (3.35), 1.041 (0.70), 1.071 (0.70), 1.446 (5.15), 1.461 (5.15), 1.704 (0.97), 1.722 (1.69), 1.741 (1.65), 1.760 (0.91), 2.084 (1.19), 2.185 (0.45), 2.220 (12.10), 2.327 (0.88), 2.332 (0.65), 2.522 (3.15), 2.665 (0.65), 2.669 (0.90), 2.673 (0.65), 3.687 (1.64), 3.706 (2.16), 3.724 (1.51), 3.860 (16.00), 4.482 (2.52), 5.383 (0.79), 5.399 (1.02), 5.415 (0.74), 5.810 (0.96), 6.933 (2.24), 6.946 (2.30), 7.566 (4.59), 7.582 (2.15), 7.591 (2.60), 7.969 (2.69), 7.981 (2.55), 9.661 (3.01).

Пример 187.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-3-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 103 и промежуточного соединения 6.

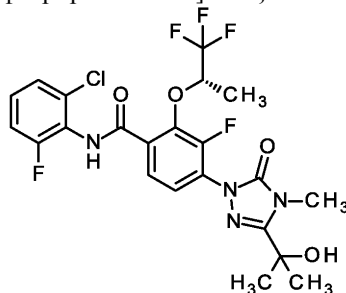
LC-MS (Метод А): $R_t=1.10$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.47), 1.142 (0.59), 1.154 (0.98), 1.172 (1.98), 1.190 (1.02), 1.263 (2.33), 1.281 (5.28), 1.299 (2.43), 1.432 (3.66), 1.448 (3.68), 1.988 (3.42), 2.518 (4.95), 2.523

(3.16), 3.759 (0.60), 3.778 (2.11), 3.796 (1.97), 3.813 (0.66), 4.017 (0.76), 4.035 (0.72), 4.470 (2.68), 4.484 (2.71), 4.952 (0.43), 5.759 (16.00), 5.782 (0.72), 5.797 (1.61), 5.812 (0.69), 7.376 (0.60), 7.398 (0.52), 7.452 (1.29), 7.479 (0.43), 7.501 (3.12), 10.397 (1.14).

Пример 188.

N-(2-Хлор-6-фторфенил)-3-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



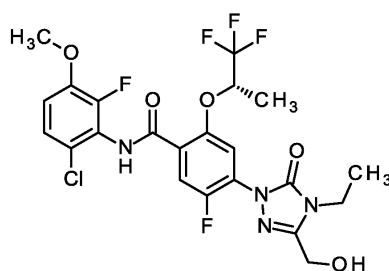
Синтезирован по аналогии с примером 92 из промежуточного соединения 103 и промежуточного соединения 7.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z=535$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (3.34), 1.448 (3.34), 1.520 (16.00), 2.084 (1.85), 2.518 (1.20), 2.523 (0.78), 3.451 (9.75), 4.928 (0.57), 4.944 (0.72), 4.959 (0.52), 5.745 (3.54), 7.380 (0.78), 7.396 (0.48), 7.403 (0.63), 7.427 (0.69), 7.441 (0.80), 7.453 (1.49), 7.459 (1.87), 7.473 (0.48), 7.479 (0.45), 7.487 (1.39), 7.495 (3.16), 10.371 (1.44).

Пример 189.

N-(6-Хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



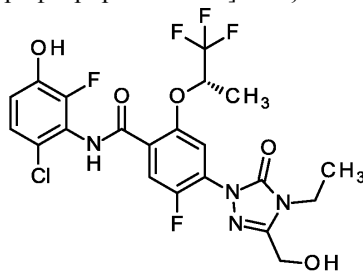
Может быть синтезирован по аналогии с примером 92, сначала обеспечивая вступление в реакцию промежуточного соединения 68 с 6-хлор-2-фтор-3-метоксианилином, с последующим с последующим катализируемым палладием сочетанием с промежуточным соединением 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z=551$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (12.84), 0.978 (13.80), 1.173 (0.77), 1.265 (4.22), 1.282 (9.85), 1.300 (4.30), 1.431 (5.99), 1.447 (6.02), 1.988 (1.38), 2.518 (1.20), 2.523 (0.82), 2.796 (7.38), 2.805 (0.47), 2.822 (0.85), 2.839 (1.05), 2.855 (0.78), 2.994 (7.78), 3.200 (0.42), 3.765 (1.10), 3.783 (3.60), 3.801 (3.58), 3.819 (1.11), 3.882 (16.00), 4.480 (5.32), 4.494 (5.37), 5.339 (0.91), 5.355 (1.18), 5.371 (0.87), 5.790 (1.66), 5.805 (3.88), 5.819 (1.58), 7.180 (1.04), 7.202 (2.17), 7.223 (1.37), 7.347 (1.87), 7.351 (1.85), 7.369 (1.45), 7.374 (1.44), 7.542 (2.24), 7.567 (2.26), 7.584 (2.07), 7.598 (1.99), 10.062 (4.94).

Пример 190.

N-(6-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид



N-(6-Хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид (пример 189, 160 мг, 290 мкмоль) растворили в DCM и охладили до -20°C . Каплями добавили раствор трибромида борона в DCM (1.2 мл, 1.0М, 1.2 ммоль) и раствор перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч. Реакцию резко охладили добавлением смеси воды-метанола (3:1) и смесь экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические фазы

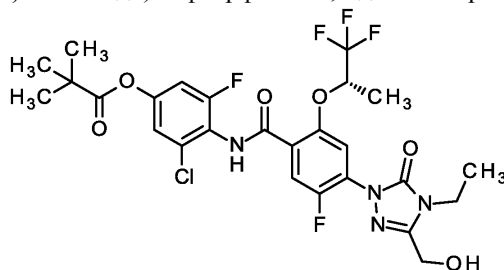
промыли бринном, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. С помощью препаративной ВЭЖХ получили выход целевого продукта (90.2 мг, 99% чистоты, 58% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.02$ мин; MS (ESIpos): $m/z=537$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.46), 1.264 (4.41), 1.282 (9.64), 1.300 (4.48), 1.436 (7.00), 1.451 (7.02), 2.084 (16.00), 2.327 (0.54), 2.669 (0.55), 3.764 (1.26), 3.782 (3.87), 3.801 (3.82), 3.818 (1.27), 4.486 (5.79), 5.325 (0.46), 5.340 (1.08), 5.357 (1.39), 5.373 (1.03), 5.388 (0.42), 5.758 (5.10), 5.804 (0.83), 6.927 (1.23), 6.949 (2.57), 6.971 (1.47), 7.172 (2.08), 7.191 (1.74), 7.536 (2.58), 7.561 (2.60), 7.581 (2.48), 7.596 (2.45), 9.974 (4.33).

Пример 191.

3-Хлор-4-(4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамидо)-5-фторфенил 2,2-диметилпропаноат

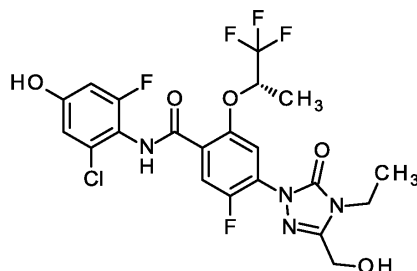


Может быть синтезирован по аналогии с примером 92, сначала обеспечивая вступление в реакцию промежуточного соединения 68 с 4-амино-3-хлор-5-фторфенил привалатом, с последующим катализированным палладием сочетанием с промежуточным соединением 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z=621$ $[M+H]^+$.

Пример 192.

N-(2-Хлор-6-фтор-4-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамид



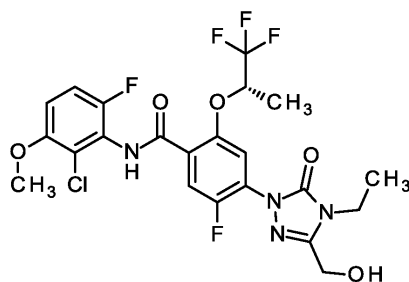
К раствору 3-хлор-4-(4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамидо)-5-фторфенил 2,2-диметилпропаноата (пример 191, 200 мг, 322 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавили воду (0.5 мл) и гидроксид лития (23.1 мг, 966 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду и смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фазы промыли бринном, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Препаративная ВЭЖХ с последующим измельчением в порошок в этаноле/воде позволила получить выход целевого продукта (67.4 мг, 98% чистоты, 38% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z=537$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.052 (0.66), 1.201 (2.11), 1.261 (7.28), 1.279 (16.00), 1.297 (7.40), 1.311 (1.14), 1.382 (0.51), 1.425 (12.85), 1.440 (13.00), 1.514 (1.37), 2.084 (2.09), 2.322 (1.09), 2.326 (1.48), 2.668 (1.48), 2.673 (1.12), 3.762 (2.03), 3.779 (6.18), 3.797 (6.13), 3.815 (1.96), 4.482 (8.04), 5.307 (0.79), 5.323 (1.96), 5.340 (2.57), 5.356 (1.93), 5.371 (0.81), 5.801 (1.42), 6.677 (2.95), 6.683 (3.31), 6.705 (2.85), 6.710 (3.26), 6.788 (5.27), 6.794 (4.02), 7.507 (5.88), 7.531 (5.80), 7.563 (4.99), 7.578 (5.09), 9.723 (8.75).

Пример 193.

N-(2-Хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}бензамид



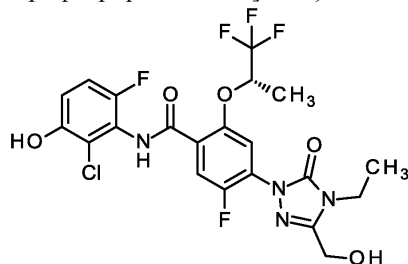
Может быть синтезирован по аналогии с примером 92, сначала обеспечивая вступление в реакцию промежуточного соединения 68 с 2-хлор-6-фтор-3-метоксианилином, с последующим катализируемым палладием сочетанием с промежуточным соединением 6.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z=551$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (1.41), 0.977 (1.27), 1.154 (1.22), 1.172 (2.40), 1.190 (1.13), 1.237 (0.47), 1.263 (3.99), 1.281 (9.54), 1.299 (4.04), 1.428 (5.25), 1.444 (5.28), 1.988 (4.34), 2.518 (2.19), 2.523 (1.46), 2.795 (0.69), 2.994 (0.71), 3.764 (1.02), 3.781 (3.35), 3.800 (3.26), 3.817 (0.98), 3.875 (16.00), 4.017 (0.98), 4.035 (0.97), 4.479 (3.16), 4.491 (3.12), 5.338 (0.76), 5.354 (1.02), 5.370 (0.74), 5.797 (0.66), 5.811 (1.29), 7.138 (0.63), 7.149 (0.69), 7.161 (0.86), 7.173 (0.80), 7.292 (0.96), 7.315 (1.57), 7.338 (0.73), 7.544 (1.68), 7.568 (1.97), 7.575 (1.46), 7.591 (1.23), 10.057 (2.24).

Пример 194.

N-(2-Хлор-6-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамид

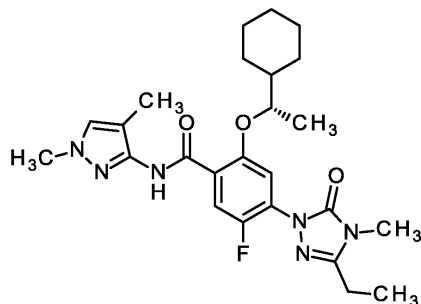


Может быть синтезирован по аналогии с примером 190 из примера 193. LC-MS (Метод А): $R_t=0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z=537$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.80), 1.172 (1.66), 1.190 (0.83), 1.263 (2.28), 1.281 (5.30), 1.299 (2.35), 1.431 (3.30), 1.447 (3.32), 1.988 (2.93), 2.084 (16.00), 2.518 (3.08), 2.523 (2.04), 3.566 (0.42), 3.764 (0.60), 3.782 (1.96), 3.799 (1.93), 3.817 (0.60), 4.017 (0.66), 4.035 (0.65), 4.485 (3.84), 5.337 (0.49), 5.353 (0.65), 5.370 (0.49), 6.918 (0.56), 6.930 (0.61), 6.941 (0.79), 6.952 (0.74), 7.102 (0.69), 7.125 (1.22), 7.148 (0.55), 7.538 (1.21), 7.563 (1.24), 7.576 (1.19), 7.591 (1.16), 9.944 (1.00).

Пример 195.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-N-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 1,4-диметил-1H-пиразол-3-амин.

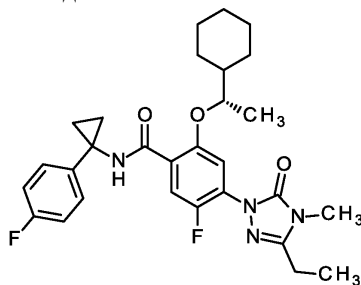
LC-MS (Метод А): $R_t=1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z=485$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.042 (0.64), 1.064 (0.96), 1.096 (0.96), 1.132 (1.92), 1.146 (1.92), 1.156 (1.92), 1.173 (1.60), 1.188 (5.12), 1.207 (9.60), 1.226 (6.40), 1.229 (7.36), 1.245 (6.40), 1.600 (1.28), 1.615 (0.96), 1.688 (1.92), 1.850 (0.64), 1.881 (0.64), 1.903 (1.28), 1.913 (12.48), 2.322 (1.28), 2.326 (1.60), 2.331 (1.28), 2.517 (7.36), 2.522 (4.80), 2.539 (16.00), 2.623 (1.60), 2.642 (4.16), 2.660 (4.48), 2.668 (1.92), 2.673 (1.28), 2.678 (1.60), 3.197 (2.56), 3.216 (16.00), 3.242 (0.32), 3.252 (0.32), 3.280 (0.64), 3.327 (2.24), 3.342 (3.84), 3.422 (6.08), 3.435 (3.52), 3.450 (1.92), 3.490 (0.96), 3.500 (0.64), 3.526 (0.32), 3.718 (15.36), 4.362 (0.64), 4.376 (1.28), 4.391 (0.64), 7.308 (1.92), 7.324 (1.92), 7.440 (3.84), 7.595 (2.56), 7.622

(2.56), 9.774 (3.20).

Пример 196.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]бензамид



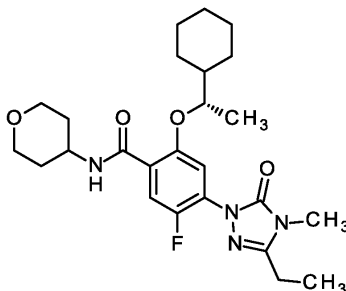
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 1-(4-фторфенил)циклопропан-1-амина.

LC-MS (Метод А): R_t =1.49 мин; MS (ESIpos): m/z =525 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.003 (0.45), 1.010 (0.43), 1.072 (0.57), 1.104 (0.81), 1.133 (0.85), 1.164 (0.70), 1.171 (0.61), 1.182 (4.42), 1.196 (6.57), 1.201 (11.09), 1.211 (5.89), 1.220 (4.92), 1.228 (1.07), 1.242 (5.48), 1.252 (1.93), 1.261 (0.88), 1.612 (0.54), 1.650 (0.61), 1.690 (1.30), 1.715 (0.71), 1.817 (0.44), 1.847 (0.41), 2.084 (1.44), 2.322 (0.53), 2.327 (0.72), 2.332 (0.53), 2.518 (2.90), 2.523 (1.88), 2.616 (1.12), 2.635 (3.92), 2.653 (3.62), 2.664 (0.63), 2.669 (0.95), 2.672 (1.43), 3.209 (16.00), 4.301 (0.64), 4.316 (0.94), 4.331 (0.63), 7.074 (1.86), 7.080 (0.63), 7.091 (0.72), 7.097 (3.94), 7.102 (0.72), 7.114 (0.63), 7.119 (2.25), 7.242 (1.71), 7.257 (1.71), 7.273 (2.18), 7.278 (0.85), 7.286 (2.33), 7.295 (1.95), 7.303 (0.73), 7.309 (1.67), 7.480 (2.49), 7.506 (2.49), 8.852 (2.63).

Пример 197.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(оксан-4-ил)бензамид



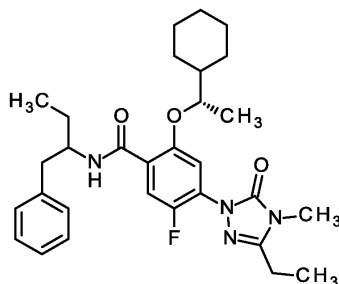
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 4-аминотетрагидропирана.

LC-MS (Метод А): R_t =1.29 мин; MS (ESIpos): m/z =275 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.016 (0.43), 1.023 (0.43), 1.045 (0.55), 1.053 (0.54), 1.076 (0.42), 1.099 (0.62), 1.129 (0.81), 1.137 (1.11), 1.163 (0.99), 1.182 (4.70), 1.194 (1.41), 1.200 (9.75), 1.213 (6.81), 1.219 (5.97), 1.229 (6.48), 1.446 (0.76), 1.456 (0.88), 1.477 (0.97), 1.488 (0.85), 1.505 (0.49), 1.516 (0.41), 1.609 (0.51), 1.631 (0.68), 1.662 (0.56), 1.683 (0.60), 1.714 (1.70), 1.745 (0.86), 1.830 (1.10), 1.836 (1.12), 1.850 (1.16), 1.861 (1.06), 2.323 (0.49), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (3.72), 2.523 (2.46), 2.617 (1.25), 2.636 (3.98), 2.654 (3.90), 2.665 (0.65), 2.669 (0.90), 2.673 (1.57), 3.197 (0.63), 3.210 (16.00), 3.386 (0.85), 3.391 (1.05), 3.414 (1.85), 3.419 (1.80), 3.443 (1.09), 3.449 (0.86), 3.839 (1.27), 3.868 (1.11), 3.989 (0.50), 3.999 (0.41), 4.008 (0.50), 4.341 (0.72), 4.356 (1.09), 4.372 (0.72), 7.280 (1.88), 7.296 (1.88), 7.591 (2.59), 7.618 (2.56), 8.113 (1.16), 8.132 (1.16).

Пример 198.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(1-фенилбутан-2-ил)бензамид



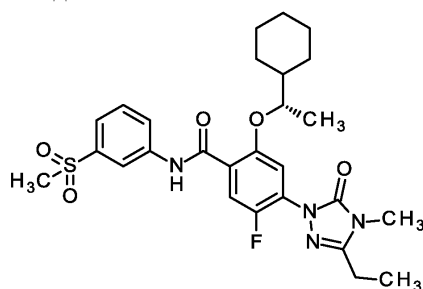
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 1-фенилбутане-2-амина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z=523$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.889 (1.26), 0.898 (1.61), 0.908 (3.07), 0.917 (3.21), 0.926 (1.61), 0.935 (1.61), 1.015 (0.49), 1.047 (0.56), 1.076 (0.63), 1.101 (0.70), 1.137 (1.26), 1.145 (3.98), 1.147 (4.33), 1.160 (3.98), 1.163 (4.12), 1.180 (4.26), 1.188 (0.70), 1.198 (8.87), 1.217 (4.12), 1.234 (0.63), 1.356 (1.26), 1.366 (0.63), 1.385 (0.63), 1.399 (0.42), 1.570 (0.42), 1.588 (0.98), 1.599 (1.19), 1.618 (0.98), 1.634 (0.91), 1.667 (0.91), 1.754 (0.49), 2.074 (0.56), 2.084 (8.52), 2.318 (0.49), 2.322 (1.12), 2.327 (1.68), 2.332 (1.19), 2.336 (0.56), 2.518 (6.50), 2.523 (4.40), 2.539 (0.49), 2.615 (1.19), 2.634 (3.91), 2.653 (3.84), 2.660 (0.70), 2.665 (1.33), 2.669 (2.03), 2.678 (0.63), 2.774 (0.49), 2.794 (0.70), 2.817 (0.91), 2.833 (0.91), 3.209 (16.00), 3.377 (0.42), 3.382 (0.42), 4.335 (0.56), 4.342 (0.42), 4.350 (0.42), 4.357 (0.56), 5.758 (0.98), 7.179 (2.03), 7.197 (2.93), 7.199 (3.00), 7.219 (0.49), 7.222 (0.56), 7.256 (1.33), 7.273 (2.45), 7.280 (1.47), 7.288 (2.38), 7.292 (0.98), 7.305 (0.49), 7.476 (1.33), 7.503 (1.26), 7.570 (1.26), 7.597 (1.19), 7.926 (0.56), 7.948 (0.56), 7.969 (0.63), 7.990 (0.56).

Пример 199.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[3-(метансульфонил)фенил]бензамид.



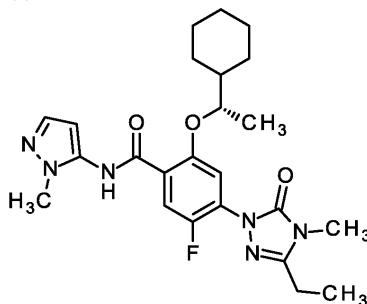
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 3-(метансульфонил)анилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.33$ мин; MS (ESIpos): $m/z=545$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.983 (0.54), 1.002 (0.60), 1.106 (0.80), 1.137 (2.21), 1.171 (1.14), 1.187 (1.27), 1.195 (3.41), 1.204 (3.41), 1.213 (7.16), 1.220 (3.55), 1.232 (3.48), 1.580 (0.60), 1.623 (1.07), 1.646 (0.94), 1.905 (1.54), 2.085 (5.76), 2.116 (0.60), 2.318 (1.14), 2.323 (2.61), 2.327 (3.82), 2.332 (2.81), 2.336 (1.21), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.539 (0.94), 2.631 (0.94), 2.649 (2.74), 2.660 (1.34), 2.665 (3.01), 2.668 (5.89), 2.673 (2.95), 2.678 (1.27), 2.687 (0.74), 3.211 (8.70), 3.223 (11.05), 4.308 (0.40), 4.323 (0.54), 5.759 (6.36), 7.305 (1.00), 7.320 (1.07), 7.606 (1.61), 7.632 (1.74), 7.651 (1.07), 7.660 (0.94), 7.667 (2.21), 7.900 (0.54), 7.916 (0.60), 8.378 (1.21), 10.554 (1.87).

Пример 200.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 1-метил-1H-пиразол-5-амина.

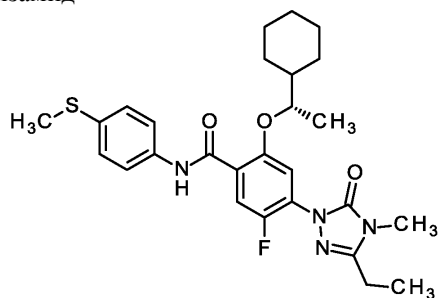
LC-MS (Метод А): $R_t=1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z=471$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 0.842 (1.00), 0.849 (1.20), 0.858 (0.87), 0.865 (0.84), 1.083 (0.45), 1.090 (0.47), 1.126 (0.50), 1.132 (0.58), 1.164 (0.88), 1.194 (0.81), 1.220 (0.68), 1.226 (0.75), 1.234 (0.57), 1.250 (0.76), 1.260 (1.77), 1.280 (0.59), 1.286 (0.54), 1.354 (3.55), 1.373 (8.40), 1.389 (6.00), 1.392 (4.65), 1.404 (5.47), 1.700 (0.69), 1.708 (0.62), 1.715 (0.55), 1.737 (0.66), 1.784 (1.02), 1.815 (0.58), 2.635 (1.14), 2.654 (3.51), 2.673 (3.39), 2.692 (1.02), 3.338 (16.00), 3.830 (13.28), 4.435 (0.57), 4.450 (0.83), 4.466 (0.54), 6.418 (1.31), 6.422 (1.37), 7.377 (1.49), 7.392 (1.47), 7.481 (1.63), 7.487 (1.64), 8.116 (2.06), 8.145 (2.06), 9.850 (1.24).

Пример 201.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-

N-[4-(метилсульфанил)фенил]бензамид



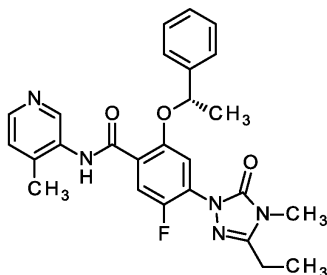
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 104 и 4-(метилсульфанил)анилина.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.57$ мин; MS (ESIpos): $m/z=513$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.000 (0.48), 1.030 (0.64), 1.060 (0.42), 1.113 (0.71), 1.137 (1.00), 1.169 (0.58), 1.192 (3.77), 1.210 (10.78), 1.225 (4.80), 1.229 (4.31), 1.356 (0.97), 1.572 (0.55), 1.601 (0.71), 1.641 (1.29), 1.666 (1.13), 2.323 (0.68), 2.327 (0.97), 2.332 (0.71), 2.463 (16.00), 2.518 (3.80), 2.523 (2.58), 2.627 (0.97), 2.646 (3.19), 2.664 (3.61), 2.669 (1.26), 2.673 (0.80), 2.678 (0.42), 2.683 (0.90), 3.200 (0.45), 3.219 (12.17), 4.321 (0.52), 4.335 (0.71), 4.350 (0.52), 7.268 (2.80), 7.273 (0.90), 7.285 (1.00), 7.289 (3.06), 7.297 (1.67), 7.312 (1.42), 7.601 (1.96), 7.627 (2.19), 7.632 (3.25), 7.637 (1.00), 7.649 (0.93), 7.654 (2.67), 10.172 (2.22).

Пример 202.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилпиридин-3-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтокс]бензамид



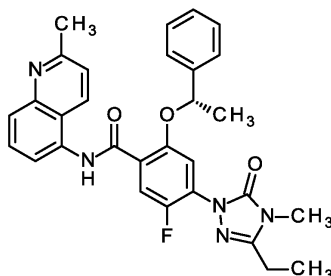
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 4-метилпиридин-3-амин.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.15$ мин; MS (ESIneg): $m/z=474$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 1.261 (0.50), 1.282 (2.71), 1.324 (3.60), 1.343 (8.69), 1.362 (3.78), 1.809 (5.48), 1.825 (5.33), 2.180 (9.18), 2.598 (1.22), 2.617 (3.66), 2.635 (3.56), 2.654 (1.02), 3.306 (16.00), 5.621 (1.03), 5.637 (1.02), 7.155 (0.85), 7.167 (0.88), 7.328 (0.86), 7.336 (0.49), 7.339 (0.53), 7.345 (1.22), 7.350 (0.94), 7.353 (1.18), 7.359 (0.69), 7.373 (3.89), 7.386 (2.40), 7.391 (3.55), 7.395 (2.50), 7.411 (0.88), 7.416 (0.53), 8.129 (2.06), 8.159 (2.01), 8.336 (0.79), 8.349 (0.77), 9.083 (1.21), 9.684 (1.13).

Пример 203.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилхинолин-5-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтокс]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 2-метилхинолин-5-амин.

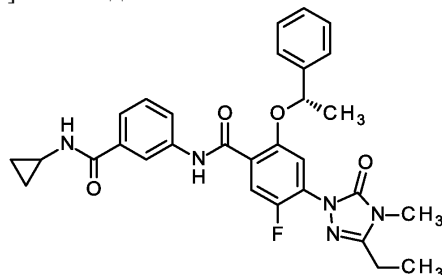
LC-MS (Метод В): $R_t=1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z=526$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- d) δ [ppm]: 1.261 (0.72), 1.282 (9.22), 1.334 (3.71), 1.353 (8.70), 1.371 (3.66), 1.616 (0.96), 1.822 (4.87), 1.838 (4.90), 2.608 (1.20), 2.626 (3.60), 2.645 (3.53), 2.664 (0.97), 2.752 (10.93), 3.281 (0.44), 3.316 (16.00), 3.927 (0.43), 5.672 (0.94), 5.688 (0.93), 7.174 (2.10), 7.196 (2.24), 7.300 (0.58), 7.303 (0.65), 7.309 (0.51), 7.312 (0.97), 7.317 (3.26), 7.322 (1.70), 7.328 (0.48), 7.332 (0.89), 7.336 (2.20), 7.343 (0.44), 7.347 (0.40), 7.351 (0.70), 7.359 (0.57), 7.403 (1.85), 7.407 (1.85), 7.419 (2.23),

7.427 (1.27), 7.434 (1.65), 7.716 (0.83), 7.736 (1.31), 7.756 (1.16), 7.899 (1.02), 7.920 (0.81), 8.053 (1.31), 8.075 (1.25), 8.105 (1.18), 8.123 (1.07), 8.175 (1.91), 8.204 (1.86), 10.346 (1.23).

Пример 204.

N-[3-(Циклопропилкарбамоил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамид



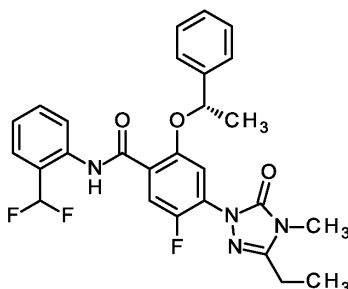
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 3-амино-N-циклопропилбензамида.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.19$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=543$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 0.652 (1.16), 0.656 (1.24), 0.661 (1.25), 0.665 (1.26), 0.668 (1.11), 0.679 (0.50), 0.870 (0.52), 0.884 (1.22), 0.887 (1.58), 0.901 (1.52), 0.905 (1.17), 1.040 (1.19), 1.261 (0.98), 1.282 (16.00), 1.299 (0.75), 1.325 (3.48), 1.343 (7.54), 1.362 (3.65), 1.403 (0.53), 1.421 (1.10), 1.440 (0.55), 1.606 (5.30), 1.869 (4.89), 1.884 (5.00), 2.598 (1.11), 2.616 (3.31), 2.635 (3.30), 2.654 (0.92), 2.900 (0.47), 2.910 (0.62), 2.918 (0.61), 2.928 (0.46), 3.306 (14.37), 5.589 (1.02), 5.605 (1.02), 6.347 (0.59), 7.334 (1.66), 7.348 (1.80), 7.363 (0.83), 7.366 (0.69), 7.370 (1.15), 7.374 (0.61), 7.380 (1.19), 7.385 (0.92), 7.390 (2.02), 7.392 (1.30), 7.398 (0.69), 7.412 (2.85), 7.429 (4.30), 7.433 (2.96), 7.449 (0.79), 7.454 (0.47), 7.556 (1.69), 7.558 (1.59), 7.561 (1.20), 7.575 (1.36), 7.578 (1.18), 7.581 (0.88), 8.058 (1.02), 8.062 (1.75), 8.067 (1.00), 8.095 (1.95), 8.124 (1.93), 10.254 (1.30).

Пример 205.

N-[2-(Дифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамид



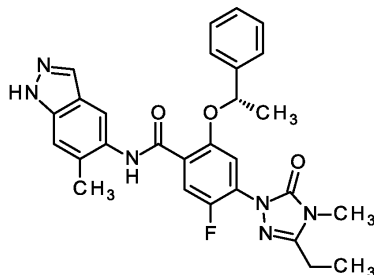
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 2-(дифторметил)анилин-хлороводорода.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.35$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=509$ [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 0.135 (0.77), 1.041 (0.45), 1.263 (1.40), 1.311 (3.60), 1.330 (7.42), 1.349 (3.76), 1.577 (0.78), 1.767 (3.52), 1.782 (3.53), 2.581 (1.13), 2.599 (3.53), 2.618 (3.26), 2.626 (0.46), 2.636 (0.92), 3.290 (16.00), 5.554 (0.84), 5.570 (0.84), 6.608 (0.76), 6.746 (1.54), 6.884 (0.72), 7.279 (0.53), 7.285 (1.67), 7.289 (0.48), 7.299 (2.17), 7.310 (0.66), 7.314 (1.71), 7.318 (1.44), 7.336 (1.56), 7.341 (0.69), 7.352 (0.91), 7.356 (2.61), 7.368 (0.42), 7.374 (1.56), 7.376 (1.16), 7.386 (2.08), 7.390 (2.32), 7.407 (1.08), 7.411 (0.73), 7.541 (0.46), 7.557 (1.54), 7.577 (1.15), 7.986 (0.81), 8.007 (0.78), 8.086 (1.83), 8.116 (1.83), 9.979 (0.92).

Пример 206.

4-(3-Этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(6-метил-1H-индазол-5-ил)-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамид



Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 6-метил-1H-индазол-

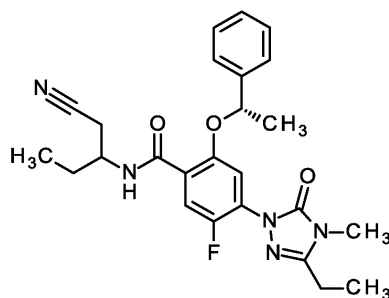
5-амин.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.14$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=513$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.041 (1.62), 1.195 (1.34), 1.262 (0.55), 1.283 (4.92), 1.300 (0.99), 1.327 (3.83), 1.345 (8.33), 1.364 (4.01), 1.418 (0.64), 1.768 (5.08), 1.784 (5.22), 2.308 (8.16), 2.599 (1.22), 2.617 (3.57), 2.636 (3.52), 2.655 (0.98), 3.316 (16.00), 5.485 (1.10), 5.502 (1.08), 7.213 (1.73), 7.228 (2.49), 7.231 (2.30), 7.312 (0.75), 7.315 (0.56), 7.321 (0.74), 7.328 (0.96), 7.333 (0.79), 7.340 (0.85), 7.343 (0.77), 7.347 (0.63), 7.355 (0.56), 7.360 (3.26), 7.370 (3.42), 7.376 (6.16), 7.391 (0.51), 7.993 (2.18), 8.128 (2.27), 8.157 (2.22), 8.361 (3.27), 9.608 (1.58).

Пример 207.

N-(1-Цианобутан-2-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамид



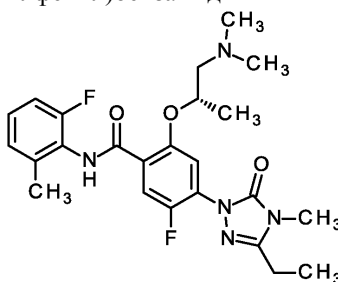
Синтезирован по аналогии с примером 1 из промежуточного соединения 43 и 3-аминопентан-нитрила.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.19$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=465$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 0.927 (2.50), 0.946 (5.97), 0.964 (2.76), 1.034 (2.24), 1.041 (0.65), 1.053 (5.33), 1.071 (2.46), 1.262 (0.99), 1.282 (12.40), 1.300 (0.45), 1.307 (3.25), 1.312 (3.77), 1.325 (7.39), 1.331 (8.31), 1.344 (3.52), 1.349 (3.81), 1.580 (3.66), 1.609 (0.50), 1.627 (0.42), 1.644 (0.61), 1.666 (0.63), 1.684 (0.54), 1.697 (0.66), 1.715 (0.84), 1.731 (1.10), 1.750 (0.91), 1.762 (0.60), 1.771 (0.61), 1.778 (0.72), 1.795 (5.35), 1.801 (6.05), 1.811 (5.25), 1.818 (6.05), 2.576 (1.08), 2.584 (1.25), 2.595 (3.24), 2.603 (4.33), 2.607 (1.36), 2.614 (3.48), 2.622 (3.64), 2.633 (0.99), 2.641 (1.30), 2.643 (1.39), 2.649 (1.32), 2.652 (1.33), 2.658 (1.10), 2.895 (1.00), 2.908 (1.06), 2.938 (1.34), 2.952 (1.49), 2.981 (0.93), 2.994 (0.89), 3.285 (13.98), 3.291 (16.00), 4.209 (0.46), 4.223 (0.42), 4.230 (0.40), 4.243 (0.43), 5.512 (0.61), 5.528 (2.02), 5.544 (1.99), 5.560 (0.60), 7.241 (1.68), 7.254 (3.00), 7.312 (1.05), 7.317 (0.49), 7.326 (0.63), 7.329 (1.27), 7.333 (0.71), 7.338 (0.78), 7.347 (0.71), 7.354 (0.99), 7.360 (1.71), 7.379 (3.02), 7.392 (0.92), 7.397 (4.39), 7.408 (3.41), 7.414 (7.32), 7.419 (2.94), 7.429 (0.73), 7.436 (1.37), 7.440 (0.86), 8.004 (2.00), 8.023 (2.30), 8.034 (2.02), 8.053 (2.26), 8.339 (0.64), 8.358 (0.64), 8.397 (0.57), 8.415 (0.56).

Пример 208.

2-{[(2S)-1-(Диметиламино)пропан-2-ил]окси}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)бензамид



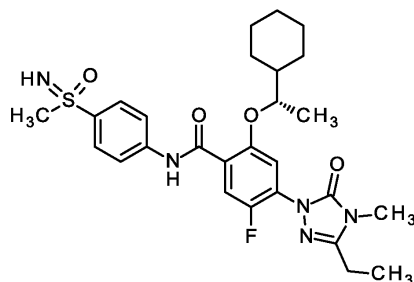
Синтезирован по аналогии с примером 73 из промежуточного соединения 93 и 2-фтор-6-метиланилина.

LC-MS (Метод В): $R_t=1.24$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=474$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 0.133 (1.69), 1.262 (3.69), 1.282 (0.47), 1.351 (3.78), 1.370 (8.52), 1.389 (3.93), 1.477 (0.70), 1.486 (5.97), 1.492 (1.03), 1.501 (5.93), 1.620 (0.42), 2.123 (1.10), 2.315 (1.17), 2.325 (9.23), 2.631 (1.28), 2.649 (3.87), 2.668 (3.85), 2.687 (1.15), 3.333 (16.00), 6.958 (0.49), 6.979 (0.93), 7.002 (0.54), 7.046 (0.73), 7.065 (1.07), 7.134 (0.56), 7.148 (0.59), 7.154 (0.78), 7.167 (0.77), 7.352 (0.89), 7.366 (0.92), 7.961 (0.95), 7.989 (0.94).

Пример 209.

2-[(1S)-1-Циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(S-метансульфонимидоил)фенил]бензамид (смесь стереоизомеров)



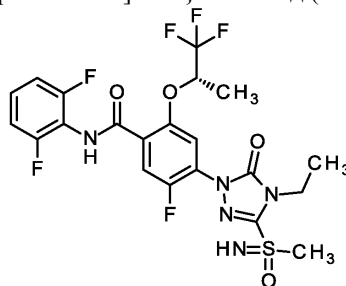
В соответствии с процедурой, описанной Tota et al. (Chem. Commun. 2017, 53, 348-351) 2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(метилсульфанил)фенил]бензамид (пример 201, 38.0 мг, 74.1 мкмоль) растворили в метаноле (500 мкл). Добавили карбамат аммония (17.4 мг, 222 мкмоль) и впоследствии (диацетоксиидо)бензол (47.8 мг, 148 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровали и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом целевого продукта 26.6 мг (95% чистоты, 63% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =1.15 мин; MS (ESIpos): m/z =544 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.982 (0.68), 1.011 (0.89), 1.042 (0.56), 1.101 (0.84), 1.125 (1.00), 1.137 (1.03), 1.165 (0.49), 1.174 (0.44), 1.194 (4.81), 1.201 (4.65), 1.213 (11.47), 1.231 (4.60), 1.448 (0.51), 1.463 (0.51), 1.522 (2.52), 1.558 (0.72), 1.586 (0.89), 1.622 (1.73), 1.650 (1.47), 1.770 (0.49), 1.800 (0.47), 2.084 (1.26), 2.323 (0.63), 2.327 (0.91), 2.331 (0.65), 2.518 (3.20), 2.523 (2.22), 2.631 (1.19), 2.649 (3.99), 2.668 (4.27), 2.673 (0.89), 2.686 (1.12), 3.043 (9.44), 3.223 (16.00), 3.452 (1.78), 4.146 (2.20), 4.316 (0.61), 4.330 (0.84), 4.344 (0.58), 5.781 (0.54), 7.310 (1.66), 7.325 (1.66), 7.608 (2.52), 7.633 (2.41), 7.855 (1.31), 7.877 (3.60), 7.899 (5.21), 7.916 (0.72), 7.922 (1.66), 10.538 (2.94).

Пример 210.

N-(2,6-Дифторфенил)-4-[4-этил-3-(S-метансульфонимидоил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (смесь стереоизомеров)

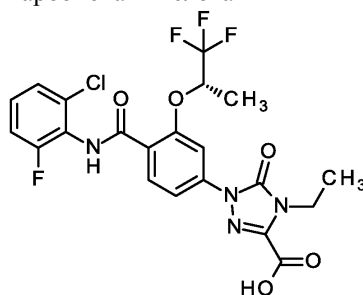


Синтезирован по аналогии с примером 209 из примера 115. LC-MS (Метод А): R_t =1.14 мин; MS (ESIpos): m/z =552 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.61), 1.233 (0.57), 1.296 (4.10), 1.314 (9.02), 1.332 (4.06), 1.441 (6.01), 1.456 (6.01), 1.522 (1.83), 2.085 (4.55), 2.337 (0.77), 2.518 (8.93), 2.523 (6.09), 2.674 (1.66), 2.678 (0.77), 3.372 (16.00), 3.452 (1.30), 3.957 (0.41), 3.975 (0.89), 3.992 (2.11), 4.009 (2.92), 4.027 (2.07), 4.045 (0.89), 4.063 (0.41), 5.275 (0.41), 5.292 (0.97), 5.307 (1.30), 5.323 (0.93), 5.637 (2.96), 5.760 (3.70), 7.195 (1.66), 7.215 (3.41), 7.235 (2.11), 7.391 (0.81), 7.410 (0.97), 7.426 (0.69), 7.636 (2.80), 7.647 (1.99), 7.660 (4.22), 10.061 (4.02).

Пример 211.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



Этап А: N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (пример 178, 160 мг, 318 мкмоль) растворили в дихлорметане (2 мл). Добавили период инан Десса-Мартина (1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он, 202 мг, 477 мкмоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной

температуре. Смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и бринном, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали с выходом неочищенного N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-(4-этил-3-формил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида (157 мг, 99% выхода, LC-MS (Метод В): R_t =1.27 мин; MS (ESIpos): m/z =501 $[M+H]^+$).

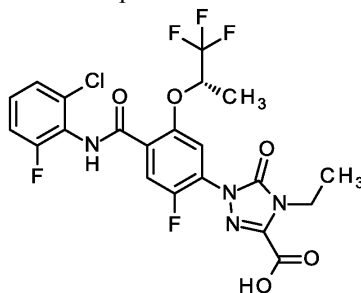
Этап В: альдегид из этапа А (157 мг, 313 мкмоль) растворили в трет-бутаноле (6.6 мл) и 2-метил-2-бутене (330 мкл). Каплями добавили раствор хлорида натрия (319 мг, 80% чистоты, 2.82 ммоль) и дигидрата дигидрофосфата натрия (342 мг, 2.19 ммоль) в воде (2.5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь сконцентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом целевого продукта (60.0 мг, 95% чистоты, 35% выхода).

LC-MS (Метод А): R_t =1.08 мин; MS (ESIpos): m/z =517 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.43), 1.172 (2.86), 1.190 (1.39), 1.246 (2.61), 1.264 (6.08), 1.282 (2.63), 1.501 (4.03), 1.517 (4.04), 1.988 (4.92), 2.518 (1.93), 2.523 (1.26), 2.539 (16.00), 3.340 (1.03), 3.990 (0.64), 4.000 (0.76), 4.008 (2.08), 4.017 (1.65), 4.026 (2.06), 4.035 (1.50), 4.043 (0.64), 4.053 (0.47), 5.328 (0.58), 5.344 (0.75), 5.360 (0.55), 7.351 (0.89), 7.369 (0.56), 7.375 (0.66), 7.381 (0.51), 7.395 (0.43), 7.402 (0.83), 7.415 (0.91), 7.421 (0.75), 7.431 (1.88), 7.436 (1.99), 7.451 (0.52), 7.456 (0.41), 7.758 (2.11), 7.763 (2.37), 7.907 (1.79), 9.851 (3.81).

Пример 212.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил]-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

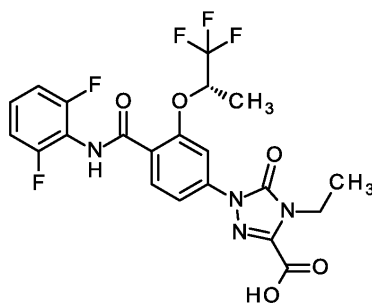


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 121. LC-MS (Метод А): R_t =1.06 мин; MS (ESIpos): m/z =535 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.248 (6.93), 1.266 (15.69), 1.284 (7.36), 1.444 (11.48), 1.460 (11.69), 1.907 (1.32), 2.084 (16.00), 2.323 (0.78), 2.327 (1.13), 2.331 (0.87), 2.522 (5.96), 2.665 (0.87), 2.669 (1.22), 2.673 (0.93), 3.337 (2.33), 3.987 (1.86), 4.005 (5.69), 4.023 (5.65), 4.040 (1.86), 5.315 (0.70), 5.332 (1.73), 5.347 (2.29), 5.363 (1.69), 5.379 (0.72), 5.759 (0.45), 7.342 (1.22), 7.361 (2.76), 7.377 (1.69), 7.384 (2.12), 7.393 (1.40), 7.413 (2.58), 7.426 (3.09), 7.437 (5.77), 7.443 (7.13), 7.457 (1.55), 7.591 (4.49), 7.615 (4.47), 7.665 (3.98), 7.679 (4.00), 10.126 (9.01).

Пример 213.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-3-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил]-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 177.

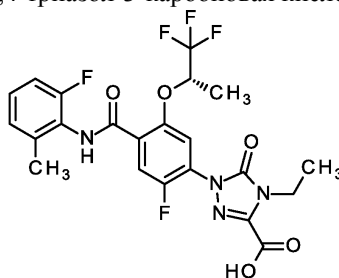
LC-MS (Метод А): R_t =1.04 мин; MS (ESIpos): m/z =501 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.107 (0.58), 1.149 (0.89), 1.154 (0.46), 1.172 (0.74), 1.180 (0.81), 1.190 (0.43), 1.228 (7.05), 1.246 (16.00), 1.264 (7.09), 1.389 (0.62), 1.406 (0.66), 1.495 (8.79), 1.511 (8.76), 1.907 (1.24), 1.987 (1.12), 2.084 (1.24), 2.332 (1.59), 2.336 (0.70), 2.518 (8.33), 2.523 (5.54), 2.539 (1.08), 2.678 (0.70), 3.992 (1.82), 4.010 (5.69), 4.027 (5.58), 4.045 (1.70), 5.278 (0.62), 5.294 (1.43), 5.310 (1.86), 5.325 (1.39), 5.341 (0.54), 5.758 (1.55), 6.971 (1.32), 7.098 (1.67), 7.186 (2.67), 7.206 (5.50), 7.226 (4.61), 7.362 (0.62), 7.378 (1.36), 7.399 (1.94), 7.415 (1.08), 7.437 (0.43), 7.727 (0.97), 7.749 (7.32), 7.776

(0.81), 7.895 (4.46), 8.136 (0.43), 9.770 (10.11).

Пример 214.

4-Этил-1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

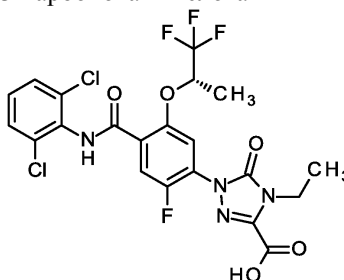


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 128. LC-MS (Метод А): R_t =1.04 мин; MS (ESIpos): m/z =515 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.150 (0.58), 1.180 (0.56), 1.244 (0.98), 1.262 (2.20), 1.280 (0.97), 1.390 (0.41), 1.406 (0.42), 1.437 (1.78), 1.453 (1.78), 1.988 (0.44), 2.278 (4.12), 2.518 (1.26), 2.523 (0.86), 2.539 (16.00), 4.006 (0.80), 4.024 (0.79), 5.758 (2.61), 7.120 (0.55), 7.125 (0.57), 7.137 (0.65), 7.250 (0.41), 7.600 (0.92), 7.624 (0.89), 7.644 (0.65), 7.658 (0.64), 9.871 (1.14).

Пример 215.

1-(4-[(2,6-Дихлорфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



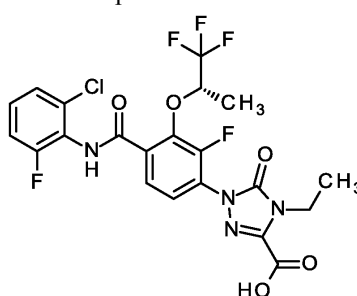
Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 132.

LC-MS (Метод А): R_t =1.08 мин; MS (ESIpos): m/z =551 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.155 (1.67), 1.173 (3.63), 1.190 (1.86), 1.237 (0.84), 1.255 (1.82), 1.273 (0.82), 1.442 (1.52), 1.458 (1.52), 1.988 (6.89), 2.332 (0.41), 2.518 (2.30), 2.523 (1.54), 2.539 (16.00), 4.000 (0.65), 4.006 (0.68), 4.017 (1.69), 4.024 (0.68), 4.035 (1.58), 4.053 (0.49), 5.759 (0.80), 7.409 (0.60), 7.429 (0.55), 7.553 (0.75), 7.577 (0.78), 7.585 (2.17), 7.606 (1.58), 7.653 (0.48), 7.668 (0.47), 10.275 (1.05).

Пример 216.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

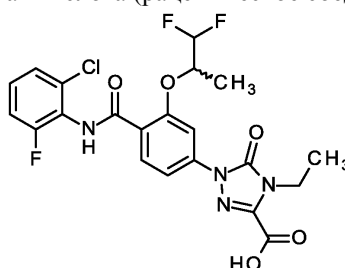


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 187. LC-MS (Метод А): R_t =1.03 мин; MS (ESIpos): m/z =535 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.149 (9.59), 1.154 (5.51), 1.172 (8.74), 1.180 (9.39), 1.190 (4.47), 1.239 (7.38), 1.257 (15.42), 1.275 (7.26), 1.389 (5.70), 1.406 (5.96), 1.437 (12.96), 1.454 (12.96), 1.641 (1.04), 1.657 (1.68), 1.674 (1.10), 1.691 (0.45), 1.907 (1.75), 1.988 (16.00), 2.085 (0.65), 2.234 (1.68), 2.253 (3.04), 2.271 (1.49), 2.323 (2.79), 2.327 (3.69), 2.331 (2.79), 2.523 (12.44), 2.540 (2.59), 2.665 (2.79), 2.669 (3.76), 2.673 (2.79), 3.982 (1.94), 3.999 (7.00), 4.017 (9.26), 4.035 (5.38), 4.053 (1.30), 4.151 (0.45), 4.168 (1.43), 4.185 (1.43), 4.936 (0.91), 4.952 (2.14), 4.968 (2.79), 4.984 (2.01), 5.000 (0.78), 5.759 (1.04), 7.364 (1.23), 7.383 (2.91), 7.400 (1.81), 7.408 (2.53), 7.431 (2.85), 7.445 (3.24), 7.456 (6.02), 7.462 (7.19), 7.476 (1.62), 7.511 (2.40), 7.533 (5.31), 7.555 (3.37), 7.571 (3.17), 7.591 (1.55), 10.434 (7.90).

Пример 217.

1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (рацемическое соединение)

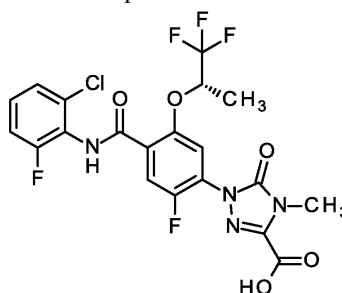


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 180. LC-MS (Метод А): $R_t=1.03$ мин; MS (ESIpos): $m/z=499$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.149 (14.12), 1.154 (4.12), 1.172 (5.56), 1.180 (14.06), 1.190 (2.88), 1.238 (7.37), 1.256 (16.00), 1.274 (7.31), 1.389 (8.75), 1.406 (9.25), 1.430 (10.06), 1.446 (10.00), 1.622 (0.50), 1.640 (1.50), 1.656 (2.50), 1.672 (1.62), 1.690 (0.63), 1.907 (1.88), 1.987 (9.63), 2.233 (2.50), 2.252 (4.63), 2.270 (2.19), 2.322 (2.63), 2.326 (3.56), 2.331 (2.56), 2.522 (11.00), 2.539 (2.12), 2.664 (2.75), 2.668 (3.69), 2.673 (2.63), 3.989 (1.88), 3.999 (2.00), 4.007 (5.94), 4.017 (3.75), 4.025 (5.81), 4.035 (3.19), 4.042 (1.81), 4.053 (0.94), 4.151 (0.69), 4.168 (2.25), 4.184 (2.19), 4.201 (0.69), 4.941 (1.12), 4.951 (1.06), 5.758 (0.44), 6.183 (1.06), 6.190 (1.00), 6.320 (2.06), 6.328 (2.06), 6.457 (0.94), 6.465 (1.00), 7.333 (1.19), 7.353 (2.88), 7.371 (1.94), 7.377 (2.12), 7.382 (1.56), 7.403 (2.63), 7.417 (2.75), 7.423 (2.00), 7.436 (6.12), 7.441 (5.06), 7.457 (1.75), 7.704 (2.75), 7.730 (3.19), 7.902 (4.63), 7.923 (8.19), 8.133 (0.44), 9.668 (8.81).

Пример 218.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

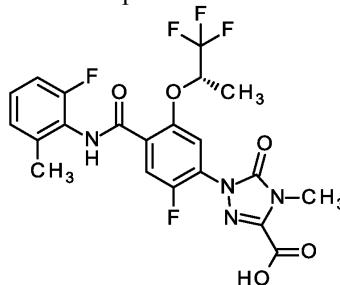


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 119. LC-MS (Метод А): $R_t=0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.442 (2.28), 1.458 (2.31), 1.907 (0.43), 2.084 (3.00), 2.518 (2.08), 2.523 (1.41), 2.539 (16.00), 3.334 (0.76), 5.335 (0.45), 7.360 (0.55), 7.384 (0.42), 7.412 (0.51), 7.426 (0.60), 7.436 (1.14), 7.443 (1.43), 7.590 (0.91), 7.614 (0.90), 7.638 (0.80), 7.652 (0.79), 10.126 (1.81).

Пример 219.

1-(2-Фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

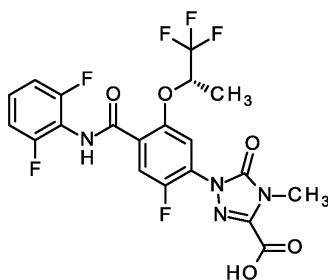


Синтезирован по аналогии с примером 211 из примера 127. LC-MS (Метод А): $R_t=0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.436 (6.98), 1.452 (7.09), 1.907 (0.90), 2.084 (12.28), 2.278 (16.00), 2.518 (3.69), 2.523 (2.44), 3.340 (1.00), 5.320 (0.43), 5.335 (1.06), 5.351 (1.40), 5.367 (1.03), 5.383 (0.41), 7.105 (0.92), 7.120 (2.06), 7.125 (2.21), 7.137 (2.57), 7.147 (1.42), 7.230 (1.08), 7.244 (1.17), 7.250 (1.60), 7.264 (1.25), 7.269 (0.79), 7.283 (0.66), 7.602 (3.63), 7.621 (3.11), 7.626 (4.12), 7.636 (2.93), 8.136 (0.47), 9.875 (4.42).

Пример 220.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



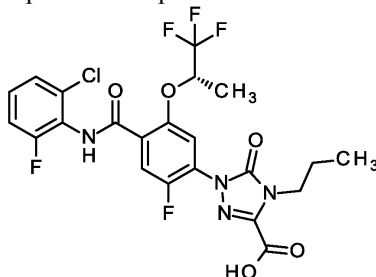
N-(2,6-Дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид (пример 96, 1.19 г, 2.43 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл) и воде (10 мл). Добавили (диацетокси)бензол (1.95 г, 6.07 ммоль) и впоследствии ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-оксил, 37.9 мг, 243 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавили раствор гидроксида натрия (1M), пока смесь не стала основной и водную фазу промыли DCM. Водную фазу окислили HCl (1N) и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. С посочью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) получили целевой продукт (233 мг, 90% чистоты, 17% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=0.93$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z=503$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (14.48), 1.453 (14.44), 1.908 (2.02), 2.327 (0.74), 2.331 (0.56), 2.665 (0.57), 2.669 (0.76), 2.673 (0.59), 3.166 (0.64), 3.230 (0.64), 3.247 (0.69), 3.280 (1.11), 3.311 (2.86), 3.387 (1.34), 3.492 (2.12), 3.632 (0.40), 4.476 (0.86), 5.282 (1.03), 5.297 (2.32), 5.313 (2.97), 5.329 (2.23), 5.344 (0.92), 5.759 (16.00), 7.192 (4.65), 7.212 (9.56), 7.233 (5.92), 7.372 (1.07), 7.388 (2.37), 7.408 (3.37), 7.425 (1.86), 7.429 (1.86), 7.445 (0.77), 7.577 (6.72), 7.587 (6.01), 7.601 (10.94), 9.663 (0.52), 10.024 (11.69).

Пример 221.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]фенил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

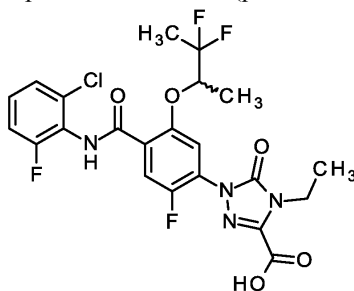


Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 182. LC-MS (Метод А): $R_t=1.08$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=549$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.877 (6.93), 0.896 (16.00), 0.914 (7.41), 1.444 (9.58), 1.460 (9.54), 1.653 (0.52), 1.670 (2.09), 1.689 (3.68), 1.707 (3.55), 1.726 (1.96), 1.745 (0.43), 2.074 (1.81), 2.084 (0.80), 2.323 (0.78), 2.327 (1.10), 2.331 (0.78), 2.518 (4.56), 2.523 (3.02), 2.665 (0.77), 2.669 (1.06), 2.673 (0.75), 3.344 (1.72), 3.925 (3.06), 3.944 (4.44), 3.961 (2.86), 5.318 (0.60), 5.334 (1.46), 5.350 (1.87), 5.366 (1.36), 5.382 (0.54), 5.759 (5.40), 7.342 (1.03), 7.361 (2.30), 7.377 (1.40), 7.385 (1.75), 7.393 (1.14), 7.413 (2.18), 7.426 (2.60), 7.437 (4.78), 7.443 (5.92), 7.458 (1.18), 7.592 (3.81), 7.616 (3.72), 7.671 (3.36), 7.686 (3.29), 10.127 (7.62).

Пример 222.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-5-[[[3,3-дифторбутан-2-ил]окси]-2-фторфенил]-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (рацемическое соединение)

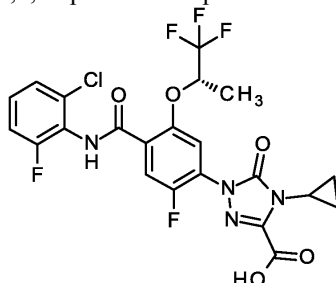


Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 185. LC-MS (Метод А): $R_t=1.02$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z=531$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.249 (4.49), 1.267 (9.83), 1.284 (4.47), 1.303 (0.42), 1.322 (0.53), 1.346 (7.18), 1.361 (7.08), 1.653 (4.09), 1.702 (7.88), 1.751 (3.65), 2.074 (0.59), 2.084 (16.00), 2.322 (0.95), 2.326 (1.23), 2.331 (0.89), 2.522 (4.75), 2.664 (0.93), 2.669 (1.21), 2.673 (0.89), 3.985 (1.19), 4.002 (3.58), 4.020 (3.50), 4.037 (1.10), 4.877 (0.53), 4.901 (0.95), 4.917 (0.97), 7.341 (0.72), 7.345 (0.78), 7.365 (1.80), 7.382 (1.14), 7.388 (1.42), 7.394 (1.04), 7.414 (1.72), 7.427 (1.93), 7.434 (1.78), 7.441 (3.62), 7.447 (4.39), 7.462 (0.97), 7.467 (0.70), 7.599 (3.18), 7.607 (2.90), 7.622 (5.09), 10.073 (5.79).

Пример 223.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-циклопропил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



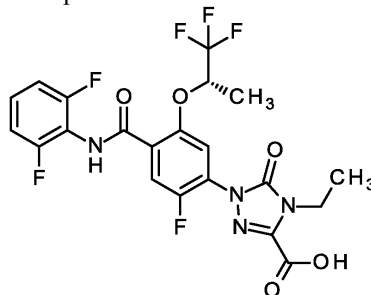
Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 181.

LC-MS (Метод А): R_t =1.02 мин; MS (ESIpos): m/z =547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.939 (0.47), 0.984 (9.11), 0.995 (16.00), 1.309 (0.54), 1.437 (9.98), 1.453 (9.92), 2.080 (4.11), 2.323 (0.58), 2.665 (0.58), 3.096 (0.85), 3.110 (1.95), 3.123 (2.67), 3.135 (1.88), 3.150 (0.88), 3.340 (1.91), 5.275 (0.67), 5.291 (1.53), 5.307 (1.95), 5.322 (1.47), 5.337 (0.63), 5.755 (1.12), 7.336 (1.11), 7.355 (2.49), 7.372 (1.42), 7.379 (1.76), 7.387 (1.26), 7.408 (2.21), 7.421 (2.74), 7.432 (5.05), 7.438 (5.73), 7.452 (1.28), 7.573 (3.62), 7.597 (3.64), 7.616 (3.52), 7.630 (3.43), 10.117 (7.08).

Пример 224.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

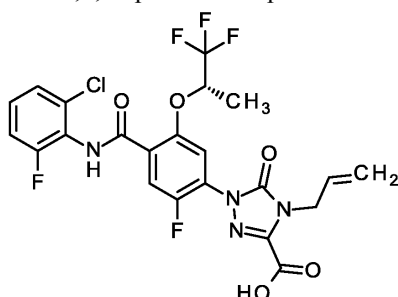


Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 107. LC-MS (Метод А): R_t =0.98 мин; MS (ESIpos): m/z =519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.103 (0.72), 1.120 (0.43), 1.137 (0.80), 1.251 (7.48), 1.269 (15.37), 1.286 (7.61), 1.439 (12.44), 1.455 (12.09), 1.907 (5.00), 2.084 (2.93), 2.327 (1.06), 2.331 (0.80), 2.669 (1.15), 3.349 (1.72), 3.503 (0.63), 3.566 (16.00), 3.987 (2.81), 4.004 (6.30), 4.021 (5.72), 4.039 (1.87), 4.486 (0.50), 5.286 (0.91), 5.301 (1.96), 5.317 (2.57), 5.333 (1.98), 5.349 (0.89), 5.758 (4.20), 7.196 (3.85), 7.217 (7.87), 7.237 (4.93), 7.377 (0.87), 7.393 (1.98), 7.414 (2.89), 7.431 (1.63), 7.450 (0.69), 7.578 (0.72), 7.602 (0.59), 7.626 (4.63), 7.650 (5.07), 7.659 (4.89), 7.673 (4.39), 7.705 (0.69), 7.720 (0.61), 9.652 (1.43), 10.001 (0.54), 10.062 (8.74), 10.090 (1.15).

Пример 225.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



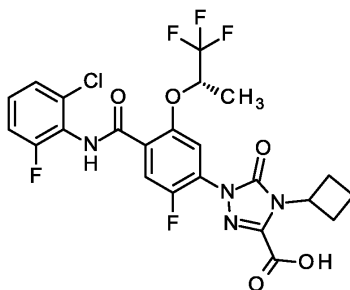
Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 184. LC-MS (Метод А): R_t =1.05 мин; MS

(ESIpos): $m/z=547$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.444 (14.87), 1.460 (15.35), 1.907 (0.79), 2.322 (1.44), 2.327 (2.02), 2.332 (1.50), 2.522 (16.00), 2.539 (6.80), 2.665 (1.47), 2.669 (1.95), 2.673 (1.44), 3.339 (6.19), 4.612 (7.62), 4.625 (8.00), 5.066 (4.00), 5.069 (4.03), 5.109 (4.38), 5.112 (4.44), 5.173 (4.62), 5.176 (4.48), 5.199 (4.99), 5.202 (4.85), 5.328 (0.96), 5.344 (2.22), 5.360 (2.97), 5.376 (2.29), 5.391 (0.96), 5.758 (1.74), 5.922 (1.13), 5.934 (2.56), 5.947 (2.12), 5.960 (2.70), 5.978 (2.67), 5.990 (1.98), 6.004 (2.26), 6.017 (0.96), 6.971 (1.40), 7.099 (1.81), 7.227 (1.44), 7.340 (1.61), 7.360 (3.66), 7.376 (2.26), 7.383 (2.80), 7.392 (1.98), 7.411 (3.49), 7.425 (4.10), 7.436 (7.59), 7.442 (9.33), 7.456 (2.19), 7.585 (5.78), 7.609 (5.74), 7.669 (5.09), 7.684 (5.13), 10.122 (11.62).

Пример 226.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-циклобутил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

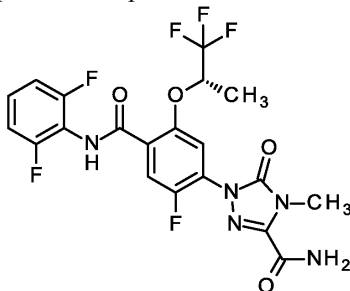


Синтезирован по аналогии с примером 220 из примера 183. LC-MS (Метод А): $R_t=1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z=561$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.172 (0.43), 1.442 (8.65), 1.458 (8.79), 1.666 (0.57), 1.687 (1.15), 1.712 (1.51), 1.732 (1.33), 1.754 (1.61), 1.778 (1.26), 1.907 (0.90), 1.988 (0.75), 2.160 (0.93), 2.181 (2.55), 2.188 (1.87), 2.203 (2.51), 2.223 (0.97), 2.336 (0.86), 2.518 (16.00), 2.522 (9.47), 2.539 (3.52), 2.678 (0.75), 2.884 (0.54), 2.909 (1.87), 2.935 (2.58), 2.961 (1.79), 2.986 (0.54), 5.237 (1.29), 5.259 (1.90), 5.281 (1.29), 5.311 (0.61), 5.327 (1.33), 5.343 (1.72), 5.359 (1.29), 5.374 (0.54), 5.758 (1.51), 6.960 (1.15), 7.087 (1.40), 7.215 (1.18), 7.335 (0.86), 7.340 (0.97), 7.359 (2.15), 7.376 (1.29), 7.383 (1.61), 7.390 (1.11), 7.411 (2.01), 7.424 (2.37), 7.435 (4.45), 7.442 (5.56), 7.456 (1.18), 7.461 (0.75), 7.572 (3.48), 7.596 (3.41), 7.636 (2.83), 7.651 (2.87), 8.598 (0.72), 10.061 (0.43), 10.114 (6.71).

Пример 227.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (пример 220, 100 мг, 198 мкмоль) растворили в DCM (7 мл) и DMF (0.76 мкл, 9.9 мкмоль). Каплями добавили оксалилхлорид (35 мкл, 400 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь сконцентрировали с выходом неочищенного хлорангидрида.

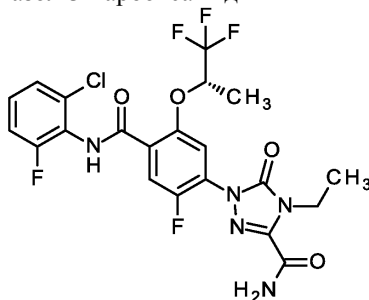
Хлорангидрид растворили в DCM (2 мл) и добавили к смеси аммиака в диоксане (1.2 мл, 0.50M, 590 мкмоль), trimетиламина (55 мкл, 400 мкмоль) и DCM (2 мл), охладили до 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавили DCM и промыли водой, разбавили HCl и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. С помощью препаративной ВЭЖХ получили выход целевого соединения (24.1 мг (95% чистоты, 23% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z=504$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.443 (6.24), 1.459 (6.16), 2.084 (9.13), 2.326 (0.84), 2.668 (0.85), 3.482 (16.00), 5.236 (0.43), 5.252 (0.98), 5.267 (1.29), 5.283 (0.97), 5.299 (0.41), 5.758 (1.95), 7.197 (1.85), 7.217 (3.79), 7.237 (2.33), 7.377 (0.42), 7.393 (0.95), 7.414 (1.35), 7.430 (0.77), 7.626 (2.40), 7.651 (3.11), 7.670 (2.27), 8.000 (2.10), 8.208 (2.26), 10.039 (3.60).

Пример 228.

1-(4-[(2-Хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



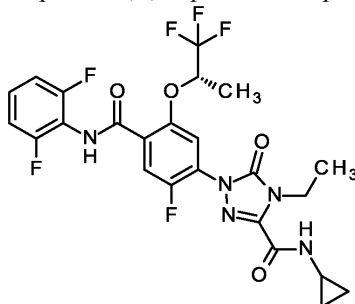
Синтезирован по аналогии с примером 227 из примера 212 и водного аммиака.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z=534$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.24), 1.172 (8.57), 1.190 (4.42), 1.241 (4.69), 1.258 (9.64), 1.276 (4.86), 1.451 (7.96), 1.467 (7.87), 1.885 (2.56), 1.988 (16.00), 2.323 (3.80), 2.327 (5.13), 2.331 (3.98), 2.665 (3.89), 2.669 (5.22), 2.673 (3.98), 3.999 (2.03), 4.017 (5.48), 4.035 (5.48), 4.053 (2.12), 5.316 (1.33), 5.333 (1.15), 5.759 (7.43), 7.361 (1.59), 7.385 (1.15), 7.413 (1.24), 7.427 (1.59), 7.438 (3.01), 7.444 (3.36), 7.593 (2.83), 7.617 (2.39), 7.650 (1.50), 7.688 (2.03), 7.702 (1.94), 8.029 (1.86), 8.237 (2.03), 10.104 (3.27).

Пример 229.

N-Циклопропил-1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

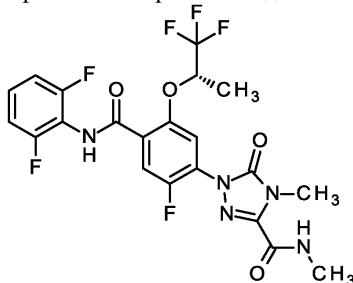


Синтезирован по аналогии с примером 227 из примера 224 и циклопропанамина. LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z=556$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.638 (1.35), 0.646 (1.84), 0.656 (0.76), 0.682 (0.73), 0.692 (1.42), 0.711 (1.46), 1.248 (1.81), 1.265 (3.94), 1.283 (1.96), 1.436 (2.98), 1.451 (3.14), 2.084 (16.00), 2.327 (0.42), 2.669 (0.42), 2.846 (0.58), 2.857 (0.64), 2.865 (0.42), 3.980 (0.52), 3.997 (1.56), 4.015 (1.55), 4.032 (0.52), 5.275 (0.47), 5.290 (0.63), 5.306 (0.49), 5.759 (15.65), 7.197 (0.95), 7.217 (2.02), 7.238 (1.28), 7.395 (0.48), 7.415 (0.72), 7.435 (0.41), 7.621 (1.25), 7.645 (1.21), 7.683 (1.11), 7.697 (1.14), 8.987 (0.87), 8.998 (0.90), 10.027 (1.11).

Пример 230.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-N,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



Синтезирован по аналогии с примером 227 из примера 220 и метанамина в THF (2M).

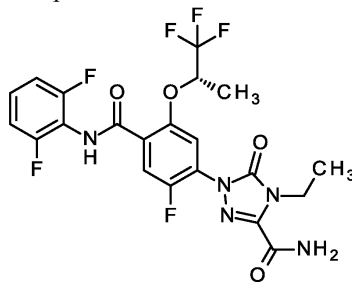
LC-MS (Метод А): $R_t=1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z=518$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (5.06), 1.455 (5.02), 2.331 (1.46), 2.336 (0.69), 2.518 (8.30), 2.523 (5.47), 2.761 (7.98), 2.774 (7.82), 3.485 (16.00), 5.253 (0.77), 5.269 (1.01), 5.285 (0.77), 7.193 (1.26), 7.214 (2.55), 7.234 (1.54), 7.388 (0.57), 7.408 (0.77), 7.626 (1.90), 7.650 (2.35), 7.671 (1.34), 8.801 (1.17), 8.813 (1.17), 10.043 (2.59).

Пример 231.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил)-4-этил-

5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида



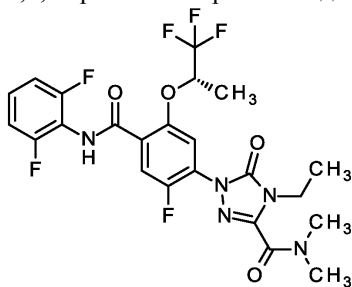
1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту (пример 224, 100 мг, 193 мкмоль) растворили в DCM (2 мл). Каплями добавили 1-хлор-1-диметиламино-2-метил-1-пропен (38 мкл, 290 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили аммиак в метаноле (7M) и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. Препаративная ВЭЖХ позволила получить выход целевого продукта (45.0 мг, 90% чистоты, 41% выхода), также как в примере 232 и примере 233.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z=518$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.239 (4.13), 1.257 (8.41), 1.274 (4.19), 1.300 (0.60), 1.444 (6.92), 1.460 (6.60), 2.084 (2.01), 2.326 (1.02), 2.668 (1.06), 3.040 (0.76), 3.216 (0.78), 3.298 (0.60), 3.929 (0.57), 3.995 (1.22), 4.012 (3.32), 4.030 (3.23), 4.047 (1.09), 5.256 (0.46), 5.272 (1.04), 5.288 (1.38), 5.304 (1.08), 5.320 (0.55), 5.758 (16.00), 7.196 (2.10), 7.217 (4.27), 7.237 (2.63), 7.376 (0.48), 7.393 (1.11), 7.413 (1.52), 7.429 (0.92), 7.625 (2.51), 7.649 (2.56), 7.679 (2.35), 7.693 (2.26), 8.026 (2.03), 8.237 (2.28), 10.032 (1.27).

Пример 232.

1-(4-[(2,6-Дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]фенил)-4-этил-N,N-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида



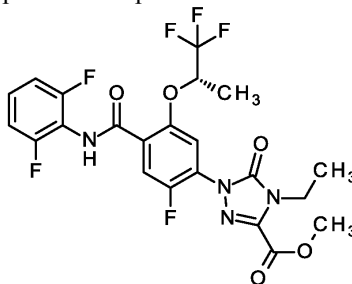
Выделили во время синтеза примера 231.

LC-MS (Метод А): $R_t=1.22$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z=544$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.242 (3.47), 1.260 (7.38), 1.277 (3.52), 1.440 (5.20), 1.456 (5.20), 2.327 (0.61), 2.669 (0.62), 3.041 (15.95), 3.217 (16.00), 3.756 (0.96), 3.773 (2.95), 3.791 (2.89), 3.809 (0.93), 5.284 (0.83), 5.299 (1.08), 5.315 (0.80), 5.760 (2.07), 7.193 (1.53), 7.214 (3.19), 7.234 (1.95), 7.389 (0.77), 7.410 (1.09), 7.426 (0.63), 7.611 (2.00), 7.635 (2.04), 7.651 (1.88), 7.666 (1.82), 10.027 (3.34).

Пример 233.

Метил 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата



Выделили во время синтеза примера 231.

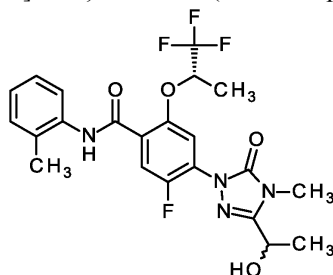
LC-MS (Метод А): $R_t=1.27$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z=531$ $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.265 (3.38), 1.271 (2.25), 1.282 (6.96), 1.300 (3.50), 1.320 (1.45), 1.338 (0.71), 1.437 (5.66), 1.453 (5.56), 2.322 (1.05), 2.327 (1.40), 2.331 (0.98), 2.522 (6.20), 2.665 (1.10), 2.669 (1.45), 2.673 (1.03), 3.040 (0.44), 3.217 (0.44), 3.809 (0.56), 3.828 (0.54), 3.930 (16.00), 3.983

(1.13), 4.000 (2.89), 4.018 (2.72), 4.035 (0.86), 4.927 (1.57), 5.304 (0.93), 5.320 (1.25), 5.336 (0.98), 5.351 (0.44), 5.760 (4.61), 7.195 (1.81), 7.215 (3.72), 7.236 (2.25), 7.376 (0.42), 7.391 (0.96), 7.412 (1.27), 7.429 (0.76), 7.594 (0.42), 7.619 (0.71), 7.633 (2.23), 7.657 (3.75), 7.672 (1.81), 7.686 (0.44), 9.651 (0.91), 10.072 (2.25).

Пример 234.

5-Фтор-4-{3-[1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид (смесь стереоизомеров)



Этап А: 5-фтор-4-{3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид (пример 73, 150 мг, 311 мкмоль) растворили в дихлорметане (10 мл). Добавили периодинан Десса-Мартина (1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он, 198 мг, 466 мкмоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и брином, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали с выходом неочищенного 4-(3-ацетил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида (159 мг, 106% выхода, LC-MS (Метод А): $R_t=1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z=481$ [M+H]⁺).

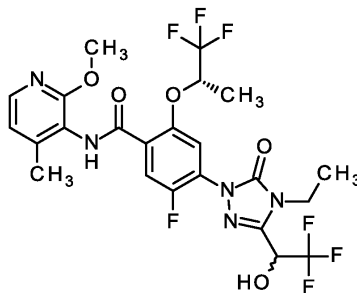
Этап В: неочищенный кетон выше (159 мг, 331 мкмоль) растворили в метаноле (2 мл) и THF (1.5 мл) и охладили до 0°C. Добавили боргидрид натрия (22.5 мг, 596 мкмоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Реакцию резко охладили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали. С помощью препаративной ВЭЖХ получили выход целевого продукта (47.0 мг, 90% чистоты, 26% выхода).

LC-MS (Метод А): $R_t=1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z=483$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.438 (2.09), 1.458 (3.81), 1.474 (3.06), 2.263 (5.20), 2.518 (0.69), 2.523 (0.46), 3.334 (16.00), 3.343 (7.64), 4.792 (0.49), 5.361 (0.42), 5.828 (0.59), 5.843 (0.58), 7.145 (0.63), 7.148 (0.63), 7.163 (0.51), 7.167 (0.49), 7.223 (0.58), 7.251 (0.68), 7.269 (0.48), 7.478 (0.72), 7.495 (0.61), 7.545 (0.86), 7.560 (0.85), 7.641 (1.09), 7.666 (1.10), 9.729 (1.24).

Пример 235.

4-{4-Этил-5-оксо-3-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид (смесь стереоизомеров)



Этап А: 4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамид (пример 124, 620 мг, 95% чистоты, 1.15 ммоль) растворили в дихлорметане (15 мл). Добавили периодинан Десса-Мартина (1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он, 730 мг, 1.72 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и брином, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали с выходом неочищенного 4-(4-этил-3-формил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида (695 мг, 90% чистоты, 107% выхода, LC-MS (Метод В): $R_t=1.14$ мин; MS (ESIneg): $m/z=510$ [M-H]⁻).

Этап В: неочищенный альдегид выше (200 мг, 391 мкмоль) растворили в THF (2 мл) и охладили до 0°C. Добавили TBAF (фторид тетра-н-бутиламмония, 1M в THF, 20 мкл, 20 мкмоль) и впоследствии три-

фторметилтриметилсилан (100 мкл, 700 мкмоль). Полученный красный раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавили дополнительный TBAF (1М в THF, 20 мкл, 20 мкмоль) и впоследствии трифторметилтриметилсилан (60 мкл, 420 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь отфильтровали и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом целевого продукта (32.0 мг, 98% чистоты, 13% выхода).

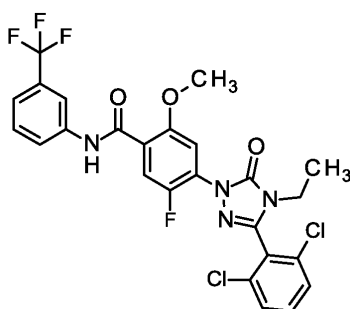
LC-MS (Метод А): $R_t=1.20$ мин; MS (ESIpos): $m/z=582$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.914 (1.42), 0.932 (3.62), 0.951 (1.73), 1.230 (0.30), 1.258 (2.36), 1.275 (5.39), 1.293 (2.72), 1.314 (0.76), 1.332 (0.44), 1.446 (3.95), 1.462 (3.96), 1.543 (0.34), 1.563 (0.42), 1.605 (0.21), 2.223 (10.84), 2.336 (0.17), 2.470 (0.35), 2.474 (0.37), 2.480 (0.49), 2.518 (2.32), 2.522 (1.45), 3.137 (0.49), 3.158 (0.43), 3.179 (0.47), 3.810 (0.21), 3.829 (0.53), 3.847 (1.21), 3.862 (16.00), 3.875 (1.28), 3.892 (0.49), 3.910 (0.20), 5.361 (0.25), 5.376 (0.59), 5.392 (0.77), 5.408 (0.57), 5.425 (0.23), 5.517 (0.29), 5.534 (0.77), 5.553 (0.72), 5.570 (0.24), 6.934 (1.91), 6.947 (2.04), 7.583 (2.26), 7.598 (1.68), 7.608 (2.56), 7.613 (1.78), 7.969 (2.59), 7.983 (2.57), 9.680 (1.27).

Экспериментальный раздел - контрольные соединения.

Контрольное соединение 1.

4-[3-(2,6-Дихлорфенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-метокси-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид



Синтез описан в WO 2013/186692 A1, пример-70.

Экспериментальный раздел - биологические анализы.

В следующей табл. 2 приведены сокращения, используемые в настоящем документе, в частности в части "Биологические анализы" экспериментального раздела.

Таблица 2. Сокращения

ATCC	Американская коллекция типовых культур
DDK	Название полипептидного тега
ДХМ	дихлорметан
ДГОДГ	дигидрооротат дегидрогеназа
ДМСО	диметилсульфоксид
ч.	час(ы)
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
мкМ	микромолярный
мМ	миллимолярный
МТП	Микротитрационный планшет
МУС	название полипептидного тега
мкл	микролитр
нМ	наномолярный
ФСБР	Фосфатно-солевой буферный раствор

RPMI	Мемориальный институт Розуэлл Парка
комн. темп.	комнатная температура
ТНР	название клеточной линии
Тритон X	название детергента
Трис	трис(гидроксиметил)аминометан

Тестирование по примерам производилось с использованием определенных видов биологического анализа один или более раз. При проведении тестирования более одного раза приведенные данные являются либо средними значениями, либо медианными значениями, причем

среднее значение, которое также называется среднее арифметическое, представляет собой сумму полученных значений, разделенную на количество проведенных тестирований, а

медианное значение представляет собой срединное значение из группы значений, при расположении их в порядке от низшего к высшему или наоборот. В случае если количество значений в наборе данных является нечетным, медианное значение представляет собой срединное значение. В случае если количество значений в наборе данных является четным, медианное значение представляет собой среднее арифметическое двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или более раз. В случае если примеры синтезировали несколько раз, данные биологического анализа представляют собой средние значения или медианные значения, расчет которых производился с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или нескольких синтезированных проб.

Активность соединений по настоящему изобретения в искусственных условиях может быть продемонстрирована в следующих анализах.

Анализ в искусственных условиях 1. Ферментативный анализ ДГОДГ - 1.

Ферментативный анализ связывает активность ДГОДГ с отбеливанием красителя 2,6-дихлорфенол-индофенола (ДХИФ) (Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968). Анализ проводили в буфере, содержащем 50 мМ Трис, 0,1% Тритон X-100, 150 мМ хлорид калия, 2 нМ ДГОДГ, 1 мМ дигидрооротат, 0,1 мМ дециллубихинон, 0,06 мМ ДХИФ и 2% ДМСО при pH 8,0 при 32°C. Реакцию инициировали путем добавления субстратов. Ферментную активность контролировали кинетически путем уменьшения поглощения ДХИФ при 600 нм. Очищенный рекомбинантный человеческий фермент ДГОДГ был приобретен из указанных выше промежуточного соединения, Novus (cat. no. NBP1-98916). Другие химические вещества были приобретены из Sigma-Aldrich. Измерения абсорбции были получены с использованием планшетного спектрофотометра CLARIOstar от BMG.

Анализ в искусственных условиях 2. ДГОДГ ферментативный анализ - 2.

Ферментативный анализ связывает активность ДГОДГ с отбеливанием красителя 2,6-дихлорфенол-индофенола (ДХИФ) (Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968). Анализ проводили в водном буфере, содержащем 50 мМ Трис, 0,1% Тритон X-100, 150 мМ хлорид калия, 0,4 мкг/мл ДГОДГ, 1 мМ дигидрооротат, 0,1 мМ дециллубихинон, 0,06 мМ ДХИФ и 0,17% ДМСО при pH 8,0 при комнатной температуре. Соединения добавляли с помощью многоканальной микропипетки или с помощью цифрового дозатора D300 и реакцию инициировали путем добавления субстратов. Ферментную активность контролировали кинетически путем уменьшения поглощения ДХИФ при 600 нм. Очищенный рекомбинантный человеческий фермент ДГОДГ (полноразмерный, с тэгом MYC-DDK на C-конце) фермент был приобретен из Origene (cat. no. TP039034). Другие химические вещества, включая лефлуномид и терифлуномид, были приобретены из Sigma-Aldrich. Измерения абсорбции были получены с использованием планшетного спектрофотометра Molecular Devices Spectramax M5.

Анализ в искусственных условиях 3: H460 (рак легких).

Alamar Blue.

4000 клеток на лунку клеток NCI-H460 высевали в 90% RPMI 1640 (Invitrogen, #22400-089) и 10% фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, #10099-141) и пенициллин/трептомидин в 96-луночные планшеты. На следующий день клетки инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток анализировали, инкубируя клетки с 12 мкл Alamar Blue (Invitrogen) на лунку в течение 2 ч при 37°C. Наконец планшет был проанализирован с использованием длины волны возбуждения: 544 нм и длина волны излучения: 590 нм.

CellTiter-Glo®.

250 клеток на лунку клеток NCI-H460 высевали в 90% RPMI 1640 (Invitrogen, #22400-089) и 10% фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, #10099-141) и пенициллин/трептомидин в 96-луночные планшеты. На следующий день клетки инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток анализировали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, #G7572) в соот-

ветствии с инструкциями производителя.

Анализ в искусственных условиях 4. Анализ пролиферации ТНР-1 - 1 (ОПЛ).

2000 клеток на лунку клеток ТНР-1 высевали в RPMI 1640 с Glutamax (Gibco, #11875-093) и 10% фетальной сывороткой теленка (Biocrom, #S0615) в 384-луночные планшеты. На следующий день клетки инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток анализировали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, #G7570) в соответствии с инструкциями производителя.

Таблица 3. Значение IC₅₀ примеров и контрольного соединения в анализах 1-4 в искусственных условиях

Пример №	<i>In vitro</i> Анализ 1: ДГОДГ энзиматический анализ 1 IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)	<i>In vitro</i> Анализ 2: ДГОДГ энзиматический анализ 2 IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)	<i>In vitro</i> Анализ 3: Н460 (рак легкого) IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)	<i>In vitro</i> Анализ 4: ТНР-1 Анализ пролиферации (АМЛ) IC ₅₀ [моль/Л]
1	4.43E-08	9.00E-09		3.73E-08
2	4.30E-08	1.40E-08		9.43E-08
3	4.25E-07	1.49E-07		
4	2.27E-06	1.10E-06		
5	2.00E-08	1.90E-08		
6	3.85E-06	7.55E-07		
7	5.25E-08	1.70E-08		3.12E-08
8	7.25E-08	5.20E-08		5.01E-08
9	5.00E-06	2.10E-06		
10	1.40E-07	2.10E-08		
11	4.80E-08	8.00E-09		7.18E-09
12	1.00E-07	1.70E-08		3.70E-08
13	3.50E-08	1.10E-08		
14	2.35E-06	7.38E-07		
15	8.00E-07	6.65E-07		
16	5.33E-09	1.30E-05	8.00E-10	
17	6.00E-09	1.00E-09		2.35E-09
18	5.22E-08	3.00E-09		4.78E-09
19	1.53E-07	6.43E-08	1.96E-08	6.21E-08
20	3.27E-07	5.68E-08	4.13E-08	
21	7.50E-07	8.57E-08	6.65E-08	
22	5.00E-07	7.16E-08	4.29E-08	
23	3.00E-08	1.70E-06	2.00E-09	
24	1.50E-08	5.40E-09	6.80E-09	
25				

26	1.50E-07	1.60E-05	3.17E-08	
27		2.13E-07	9.60E-09	
28	2.80E-08	5.46E-08	1.20E-08	
29	7.50E-07	8.49E-07	5.81E-08	
30		2.52E-07	3.20E-08	
31	8.00E-08	1.90E-07	2.25E-08	
32			9.00E-10	
33	1.60E-08		2.50E-09	
34	1.00E-07	4.09E-07	2.71E-08	
35	1.60E-07	4.18E-07	2.37E-08	
36	1.10E-08	2.80E-09	1.60E-09	
37	2.00E-08	2.24E-08	7.80E-09	
38	2.90E-08	3.77E-08	5.40E-09	2.16E-08
39	1.90E-07	5.50E-09	2.46E-08	
40	4.50E-07	2.19E-07	3.25E-08	
41	9.00E-07	1.10E-06	9.03E-08	
42		2.00E-06	3.98E-08	
43	7.00E-08	2.89E-07	1.12E-08	
44		1.53E-08	3.50E-09	
45		1.52E-07	1.50E-09	
46	7.00E-07	3.50E-06	4.08E-08	
47	1.70E-08			1.22E-08
48	7.50E-09			3.45E-09
49	1.60E-07			
50	5.00E-08			1.61E-08

51	1.40E-08			
52	4.00E-07			
53	1.25E-08			6.00E-09
54	6.05E-09			
55	1.00E-07			
56	1.20E-07			
57	4.40E-08			
58	5.00E-07			
59	9.00E-08			1.65E-07
60	1.50E-08			
61	4.00E-07			
62	1.50E-07			
63	4.50E-07			
64	2.00E-06			
65	1.30E-08			3.55E-08
66	5.00E-09			1.23E-08
67	9.00E-08			
68	1.30E-08			3.98E-09
69	1.50E-08			
70	1.60E-07			
71	7.75E-09			
72	2.65E-08			1.92E-08
73	4.30E-08			3.60E-08
74	2.50E-06	1.10E-06	1.00E-12	
75		7.20E-06	1.20E-12	

76		2.00E-05	1.00E-12	
77			3.29E-08	
78			9.00E-10	
79			1.90E-09	
80			1.50E-09	
81			7.00E-10	
82	1.00E-06		1.50E-09	
83		8.67E-07	2.90E-09	
84			1.00E-09	
85		2.12E-08	2.30E-09	
86				
87			6.00E-10	
88		1.00E-06	1.51E-08	
89			1.21E-08	
90		1.30E-05	2.93E-07	
91		5.90E-06	1.38E-08	
92	3.00E-05			
93	9.00E-07			
94	1.43E-08			
95	5.43E-08			8.33E-08
96	4.98E-08			1.06E-07
97	3.00E-06			
98	1.13E-07			8.75E-08
99	6.00E-08			7.42E-08
100	8.50E-06			

101	7.00E-07			
102	9.00E-07			
103	6.50E-08			1.73E-07
104	1.50E-07			
105	1.50E-08			2.24E-08
106	1.31E-08			1.59E-08
107	1.43E-08			2.96E-08
108	1.10E-06			
109	1.60E-08			3.40E-08
110	2.40E-07			
111	3.50E-08			3.68E-08
112	6.00E-07			
113	5.00E-07			
114	2.50E-06			
115	1.50E-07			
116	1.60E-07			
117	4.00E-06			
118	8.50E-06			
119	9.75E-09			8.66E-09
120	6.17E-09			2.40E-09
121	4.17E-09			4.25E-09
122	1.50E-08			1.05E-08
123	8.00E-08			9.33E-08
124	1.90E-08			3.33E-08
125	2.50E-08			3.20E-08

126	1.40E-07			1.13E-07
127	1.95E-08			2.45E-08
128	4.50E-09			1.12E-08
129	5.50E-09			6.28E-09
130	2.00E-08			1.77E-08
131	4.33E-09			6.64E-09
132	3.00E-09			4.02E-09
133	4.50E-09			3.18E-09
134	3.50E-09			5.95E-09
135	3.20E-09			2.21E-09
136	5.00E-09			3.51E-09
137	4.50E-09			7.23E-10
138	1.50E-08			1.74E-08
139	2.30E-08			1.60E-08
140	1.50E-08			5.83E-09
141	7.50E-09			4.28E-09
142	7.00E-09			1.73E-09
143	4.50E-09			1.02E-09
144	6.00E-08			3.98E-08
145	1.30E-08			1.51E-08
146	2.20E-08			
147	5.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
148				
149		2.00E-05	1.00E-13	
150		1.80E-05	1.30E-12	

151	1.60E-06	7.10E-06	1.00E-12	
152	2.00E-05	1.90E-05	1.00E-12	
153	3.00E-06	8.70E-06	1.00E-13	
154	7.50E-06	1.10E-05	1.00E-12	
155		2.00E-05	1.00E-12	
156				
157			9.28E-08	
158			7.46E-08	
159	1.00E-05	9.40E-06	1.00E-12	
160			7.86E-08	
161	7.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
162		2.00E-05	1.00E-13	
163			1.00E-12	
164		2.00E-05	1.00E-13	
165			5.02E-07	
166	1.50E-07	2.95E-07	5.04E-08	
167		9.29E-08	7.70E-09	
168	4.00E-07	4.15E-08	1.46E-08	
169	9.00E-08	8.05E-08	1.51E-08	
170	5.50E-07	2.46E-07	1.56E-07	
171			1.00E-12	
172	1.80E-08	1.80E-09	3.60E-09	2.89E-08
173	2.50E-08	1.04E-07	9.10E-09	2.43E-08
174	5.50E-08		8.90E-09	3.80E-08
175			4.50E-09	

176	3,90E-9			1,63E-9
177	2,50E-8			2,00E-8
178	6,00E-9			3,29E-9
179	2,10E-8			2,16E-8
180	4,20E-8			1,95E-8
181	1,70E-8			4,53E-8
182	2,80E-9			2,63E-9
183	7,00E-9			1,54E-8
184	2,50E-9			7,89E-9
185	1,00E-8			2,86E-9
186	1,20E-7			1,80E-7
187	2,50E-7			
188	4,50E-8			5,21E-8
189	2,00E-8			1,19E-8
190	5,00E-9			5,18E-8
191	2,40E-8			
192	4,30E-9			3,64E-9
193	5,20E-9			
194	5,20E-9			
195	2,80E-8			6,34E-9
196	4,50E-8			
197	4,20E-7			
198	1,70E-7			
199	8,50E-7			
200	7,00E-8			

201	2,20E-7			
202	4,50E-8			
203	1,60E-7			
204	5,50E-8			
205	7,00E-8			
206	6,50E-8			
207	2,90E-6			
208	3,10E-8			
209	6,50E-7			
210	9,00E-6			
211	6,00E-9			
212	1,50E-9			5,08E-7
213	9,00E-9			
214	8,50E-9			
215	1,50E-9			
216	3,00E-7			
217	5,00E-8			
218	6,50E-9			2,48E-6
219	2,50E-8			4,52E-6
220	4,00E-8			5,28E-7
221	1,00E-9			5,33E-7
222	7,00E-9			8,81E-7
223	1,40E-8			1,20E-7
224	7,50E-9			2,18E-7
225	2,00E-9			9,83E-7
226	1,30E-8			8,59E-8
227	6,30E-8			7,54E-8
228	3,00E-9			1,33E-9
229	2,20E-7			
230	7,50E-7			
231	2,00E-8			1,93E-8
232	1,50E-6			
233	! 2,35E-8			1,49E-7
234	2,50E-8			
235	1,70E-7			8,87E-8
Ref. Cpd. 1	3.00 E-05			

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые ингибируют ДГОДГ, как описано в in vitro анализе 1 с $IC_{50} \leq 50$ nM.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые ингибируют ДГОДГ, как описано в in vitro анализе 1 с $IC_{50} \leq 15$ nM.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые ингибируют ДГОДГ, как описано в in vitro анализе 1 с $IC_{50} \leq 10$ nM.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые показали активность в in vitro анализе 3.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I), которые показали активность в любом анализе рака легкого (in vitro)

или клеточный анализ).

Анализ в искусственных условиях 5. Анализ пролиферации ТНР-1 - 2.

Опухолевые и нормальные клетки культивировали в соответствующих средах (рекомендованная среда ATCC). В первый день анализа прилипшие клетки отделяли от сосуда для культивирования путем трипсинизации. Суспензионные клетки центрифугировали при 300×g и повторно суспендировали в свежей среде. Клетки высевали с плотностью 300-1000 клеток на 30 мкл на лунку во внутренние лунки белых 384-луночных планшетов (Perkin Elmer). Наружные лунки каждого планшета заполнялись 60 мкл ФСБР на лунку, чтобы уменьшить испарение. Один планшет применялся для обработки клеток, второй планшет был стартовым планшетом. Все планшеты были инкубированы при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч. На 2-й день 30 мкл на лунку CellTiter Glow (СТГ, Promega) добавляли к стартовому планшету, планшет трясли при комнатной температуре в течение 10 мин на лабораторном планшетном шейкере и затем планшет считывали в устройстве Infinite M200 Pro MTP Reader (Tecan, Luminescence, 0.1 s). Соединения из 10 мМ исходного раствора (в ДМСО) добавляли в трех экземплярах на планшет для обработки в десятикратных разведениях (из от 1Е⁻⁶М до 1Е⁻¹²М) с помощью цифрового дозатора HP D300 (дозатор добавляет вещества в лунки в объемах нанолитра, поэтому любой объем, добавленный этим устройством, не учитывается до конечного объема в лунке). Для экспериментов по восстановлению функции/фенотипа с уридином с цифровым дозатором HP D300 добавляли 100 мкМ уридина на лунку (разбавленный из 10 мМ исходного раствора в ДМСО; Sigma-Aldrich). Планшеты для обработки инкубируют в течение еще 72 ч при 37°C, 5% диоксида углерода. На 5-й день анализа 30 мкл на лунку CellTiter Glow (СТГ, Promega) добавляли к планшету для обработки, планшет трясли при комнатной температуре в течение 10 мин на лабораторном планшетном шейкере и затем планшет считывали в устройстве Infinite M200 Pro MTP Reader (Tecan, Luminescence, 0.1s).

Анализ в искусственных условиях 6. Анализ пролиферации SUDHL-10 (лимфома).

2000 клеток на лунку клеток SUDHL-10 высевали в RPMI 1640 с Glutamax (Gibco, #11875-093) и 10% фетальной сывороткой теленка (Biochrom, #S0615) в 384-луночные планшеты. На следующий день клетки инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток анализировали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, #G7570) в соответствии с инструкциями производителя.

Анализ в искусственных условиях 7. Анализ пролиферации xCelligence (HCT116 (колоректальная карцинома, A498 (рак почки), Panc1 (рак поджелудочной железы)).

Измерение импеданса - это безразмерный параметр, называемый клеточным индексом (КИ), который выводится как относительное изменение измеренного электрического импеданса, вызванное увеличением количества клеток на дне лунки культивирования клеток.

Для определения КИ 2000 клеток на лунку высевали в 96-луночные Е-планшеты. Клетки помещали на станцию анализатора клеток в реальном времени Real-Time Cell Analyzer (RTCA) (производство ACEA Biosciences) и инкубировали в течение 24 ч. Затем соединения добавляли в указанных концентрациях и клетки заменялись на станции анализатора клеток в реальном времени (RTCA) и анализировались до слияния клеток. Импеданс измеряли каждые 60 мин. Клеточный индекс определяли с помощью программного обеспечения xCelligence и представляли как КИ с течением времени.

Анализ в искусственных условиях 8. Анализ пролиферации U-87 мг (глиобластома).

Клетки мг U-87 высевали в среду MEM Earle + 10% FCS с 4000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для микротитрования (d-1). Соединение добавляли в день 0 (день проведения анализа). Количество клеток определяли окрашиванием Alamar Blue (2 ч) в день 0 и день 3. Флуоресценцию определяли в Victor3 (возбуждение 530 нм; излучение 590 нм). СО определяли как сигнал, измеренный в день 4 для клеток без обработки (0,1% ДМСО). КИ определяли как сигнал, измеренный в день 0.

Анализ в искусственных условиях 9. Анализ пролиферации Colo 205 (колоректальный рак).

Клетки COLO 205 высевали в среду RPMI1640 со стабильным глютамином + 10% FCS + 10 мМ Нерес + 1 мМ Натрия пирувата + 1х несущественные аминокислоты с 4000 клеток на лунку в 96-луночном планшете для микротитрования (d-1). Соединение добавляли в день 0 (день проведения анализа). Количество клеток определяли окрашиванием Alamar Blue (2 ч) в день 0 и день 3. Флуоресценцию определяли в Victor3 (возбуждение 530 нм; излучение 590 нм). СО определяли как сигнал, измеренный в день 4 для клеток без обработки (0,1% ДМСО). КИ определяли как сигнал, измеренный в день 0

Пример <i>in vitro</i> анализ 9:	
№	Colo 205 IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)
1	3.0 E-6

Испытание в искусственных условиях 10. Анализ пролиферации MKN-45 (рак желудка).

Клетки MKN-45 высевали в среду RPMI1640 со стабильным глутамином + 20% FCS с 4000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для микротитрования (d-1). Соединение добавляли в день 0 (день проведения анализа). Количество клеток определяли окрашиванием Alamar Blue (2 ч) в день 0 и день 3. Флуоресценцию определяли в Victor3 (возбуждение 530 нм; излучение 590 нм). СО определяли как сигнал, измеренный в день 4 для клеток без обработки (0,1% ДМСО). КИ определяли как сигнал, измеренный в день 0.

Таблица 4. Значение IC₅₀ примеров анализа в искусственных условиях 10

Пример №	<i>in vitro</i> анализ 10: MKN-45 IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)
1	2.6 E-6

Анализ в искусственных условиях 11. Анализ пролиферации MIA PaCa2 (рак поджелудочной железы).

Клетки MIA PaCa 2 высевали в среду DMEM/HAMS F12 + 10% FCS + 2,5% лошадиной сыворотки с 4000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для микротитрования (d-1). Соединение добавляли в день 0 (день проведения анализа). Количество клеток определяли окрашиванием Alamar Blue (2 ч) в день 0 и день 3. Флуоресценцию определяли в Victor3 (возбуждение 530 нм; излучение 590 нм). СО определяли как сигнал, измеренный в день 4 для клеток без обработки (0,1% ДМСО). КИ определяли как сигнал, измеренный в день 0.

Анализ в искусственных условиях 12. Анализ пролиферации DU 145 (рак простаты).

Клетки DU 145 высевали в среду DMEM/HAMS F12 + 10% FCS с 4000 клеток на лунку в 96-луночный планшет для микротитрования (d-1). Соединение добавляли в день 0 (день проведения анализа). Количество клеток определяли окрашиванием Alamar Blue (2 ч) в день 0 и день 3. Флуоресценцию определяли в Victor3 (возбуждение 530 нм; излучение 590 нм). СО определяли как сигнал, измеренный в день 4 для клеток без обработки (0,1% ДМСО). КИ определяли как сигнал, измеренный в день 0.

Таблица 5. Значение IC₅₀ примеров анализа в искусственных условиях 12

Пример №	<i>in vitro</i> анализ 12: DU 145 IC ₅₀ [моль/Л] (средние значения)
1	2.9 E-7

Анализ 13. Анализ дифференцировки MOLM 13 (ОМЛ).

20000 клеток на лунку клеток MOLM 13 высевали в RPMI 1640 с Glutamax (Gibco, #11875-093) и 10% эмбриональной сывороткой теленка (Biochrom, #S0615) и инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 96 ч. После обработки в течение 10 мин с использованием Human TruStain FcX (Biolegend, #422302) или BD Human Fc Block (#564220) при комнатной температуре клетки инкубировали с 2 мкг/мл APC антитела к мышиному/человеческому CD11b (Biolegend, Cat #101212.) в течение 30 мин при 4°C. Клетки анализировали с помощью флуоресцентно-активирующей сортировки клеток (FACS) (BD FACS Canto, BD Biosciences).

Анализ 14. Панель пролиферации раковых клеток.

The CellTiter-Blue® Cell Viability Assay (#G8081, Promega) применяли в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, клетки собирали из культур в экспоненциальной фазе, подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты с плоским дном для микротитрования при плотности клеток 4000-60000 клеток на лунку в зависимости от скорости роста клеточной линии. После 24-часового периода восстановления, чтобы позволить клеткам возобновить экспоненциальный рост, добавляли 10 мкл среды для культуры (четыре контрольные лунки на планшет) или среды для культуры с тестируемым соединением. Соединение наносили в 10 концентрациях в двух экземплярах с половинным логарифмическим увеличением до 30 мкМ и продолжали обработку в течение трех дней. После трехдневной обработки клеток добавляли 20 мкл на лунку реагента CellTiter-Blue®. После инкубационного периода продолжительностью до четырех ч флуоресценцию (FU) измеряли с помощью планшетного ридера Enspire Multi-mode Plate Reader (возбуждение λ=531 нм, излучение λ=615 нм).

Для расчетов использовались средние значения повторяющихся или четырехкратных (необработанных контрольных) данных.

Таблица 6. Значения IC₅₀ примера 1 в анализе 14 (панель пролиферации раковых клеток)

Клеточная линия	Происхождение*	abc IC ₅₀ [мкм]
SF-539	глиосаркома	0.221
HCT-116	колоректальный рак	0.028
HT-29	колоректальный рак	0.041
SNU-899	рак головы и шеи	0.235
CAL-27	рак головы и шеи	0.087
Jurkat	лейкоз	0.014
MOLT-3	лейкоз	0.029
MOLT-4	лейкоз	0.019
HL-60	лейкоз	0.026
MOLM-13	лейкоз	0.014
MV4-11	лейкоз	0.033
EM-2	лейкоз	0.037
JURL-MK1	лейкоз	0.047
SNU-398	гепатоклеточная карцинома	0.1
SNU-449	гепатоклеточная карцинома	0.08
NCI-H460	рак легкого	0.147
NCI-H69	рак легкого	0.175
OCI-LY7	лимфома	0.073
SUDHL-1	лимфома	0.008
HUT-78	лимфома	0.029
MINO	лимфома	0.01
RAJI	лимфома	0.01
MDA-MB-453	breast cancer	0.112
SK-BR-3	breast cancer	0.289
MM.1S	множественная миелома	0.094
OPM-2	множественная миелома	0.032
IMR-32	нейробластома	0.005
SH-SY5Y	нейробластома	0.032
A2780	рак яичников	0.033
PANC-1	рак поджелудочной железы	0.041
PA-TU-8902	рак поджелудочной железы	0.281
PC-3M	рак предстательной железы	0.306
ACHN	почечно-клеточная карцинома	0.024
Caki-1	почечно-клеточная карцинома	0.186
HT-1080	саркома	0.025
SK-LMS-1	саркома	0.259

Панель 2. Анализ пролиферации клеток.

Клетки выращивали в RPMI 1640, 10% FBS, 2 mM L-аланил-L-глутамине, 1 mM пирувате Na или специальной среде. Клетки высевали в 384-луночные планшеты и инкубировали во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C. Соединения добавляли на следующий день после посева клеток. В то же время был получен необработанный клеточный планшет с нулевым моментом времени. После 3-дневного периода инкубации клетки фиксировали и окрашивали, чтобы сделать возможной флуоресцентную визуализацию ядер.

Соединения последовательно были разведены краткими стадиями, из указанного выше промежу-

точных соединений, самая высокая тестовая концентрация 10 мкМ и анализировали в течение 10 концентраций с максимальной аналитической концентрацией ДМСО 0,1%. Автоматическую флуоресцентную микроскопию проводили с использованием прибора для формирования изображения высокого качества Molecular Devices ImageXpress Микро XL и изображения получали с объективом 4X. 16-битные изображения TIFF были получены и проанализированы с помощью программного обеспечения MetaXpress 5.1.0.41.

Анализ данных.

Пролиферацию клеток измеряли по интенсивности флуоресценции включенного ядерного красителя. Выход определяется по относительному числу ячеек, где измеренная ядерная интенсивность преобразуется в процент контроля (РОС) с использованием следующей формулы:

$$\text{РОС} = \frac{I_x}{I_0} \times 100$$

где I_x - интенсивность ядер при концентрации x , а I_0 - средняя интенсивность ядер необработанных лунок с веществом.

Параметры клеточных реакций были рассчитаны с использованием нелинейной регрессии к сигмоидальной модели доза-эффект для одного участка

$$y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^D}$$

где y - эффект, измеренный при концентрации x , A и B - нижний и верхний пределы эффекта, C - концентрация в средней точке эффекта (EC_{50}), а D - угловой коэффициент Хилла (Fallahi-Sichani M., S. Honarnejad, L.M. Heiser, J.W. Gray и P.K. Sorger (2013). Другие характеристики эффектов на противораковые препараты, кроме его интенсивности/активности, демонстрируют систематическую вариабельность. Nat. Chem. Biol. 9: 708-714).

Необработанные планшеты с нулевым моментом временем были использованы для определения количества удвоений в течение периода анализа, используя формулу

$$\text{Doublings} = \log_2 \left(\frac{N}{N_{T0}} \right) \quad \text{Удвоения}$$

где N - количество клеток в необработанных лунках в конечной точке анализа, а N_{T0} - количество клеток во время добавления соединения.

Содержание клеток IC_{50} представляет собой концентрацию тестируемого соединения при 50% максимально возможном эффекте. EC_{50} представляет собой концентрацию тестируемого соединения в точке перегиба кривой или половину эффективного отклика (параметр C раствора с подобранной кривой).

Подбор кривой, расчеты и генерация отчетов выполнялись с использованием пользовательского механизма обработки данных и программного обеспечения на основе MathIQ (AIM)

Соединение	Клеточная Линия	Происхождение	Число клеток EC50 (микроМ)	Число клеток IC50 (микроМ)
Пример 106	Colo 320DM	Колоректальный рак	3.40E-03	2.08E-02
Пример 106	786-О	Почечно- клеточная карцинома	3.67E-03	1.71E-02
Пример 106	A498	Почечно- клеточная карцинома	> 1.00E+01	> 1.00E+01
Пример 106	ACHN	Почечно- клеточная карцинома	1.34E-02	8.69E-02
Пример 106	ARH-77	Лейкоз	3.21E-03	5.07E-03
Пример 106	BC-1	Лимфома	5.41E-03	9.14E-03
Пример 106	BV-173	Лейкоз	1.13E-02	> 1.00E+01
Пример 106	Colo 205	Колоректальный рак	2.83E-03	3.99E-03
Пример 106	CA46	Лимфома	2.16E-02	1.45E-01
Пример 106	CCRFCЕМ	Лейкоз	3.39E-03	5.52E-03
Пример 106	СЕМ-С1	Лейкоз	3.48E-03	4.95E-03
Пример 106	CFPAC-1	Рак поджелудочной железы	1.74E-02	6.43E-02
Пример 106	CML-T1	Лейкоз	1.24E-03	1.69E-03
Пример 106	CaOV3	Рак яичника	3.21E-01	> 1.00E+01
Пример 106	DMS114	Рак легкого	3.40E-02	> 1.00E+01
Пример 106	Daudi	Лимфома	3.64E-03	5.90E-03

Пример 106	DLD-1	Колоректальный рак	3.27E-03	1.97E-02
Пример 106	ЕМ-2	Лейкоз	2.85E-03	5.46E-03
Пример 106	G-401	Почечно-клеточная карцинома	5.53E-03	4.18E-02
Пример 106	НСТ-15	Колоректальный рак	1.80E-03	4.59E-03
Пример 106	НСТ-8	Колоректальный рак	2.26E-03	4.23E-03
Пример 106	НСТ-116	Колоректальный рак	4.07E-03	7.95E-03
Пример 106	НТ-29	Колоректальный рак	1.25E-02	7.54E-02
Пример 106	JeKo-1	Лимфома	6.22E-03	1.07E-02
Пример 106	Jurkat	Лейкоз	2.47E-03	3.46E-03
Пример 106	K562	Лейкоз	3.76E-03	4.74E-03
Пример 106	MOLT-3	Лейкоз	4.32E-03	5.59E-03
Пример 106	MOLT-16	Лейкоз	2.97E-03	3.84E-03
Пример 106	MEG01	Лейкоз	2.53E-03	3.36E-02
Пример 106	MHH-PREB-1	Лимфома	2.31E-03	2.54E-03
Пример 106	Mia PaCa-2	Рак поджелудочной железы	7.49E-03	> 1.00E+01
Пример 106	MV-4-11	Лейкоз	2.74E-03	4.14E-03
Пример 106	NAMALWA	Лимфома	1.78E-03	4.13E-03
Пример 106	NALM-6	Лейкоз	3.25E-03	4.29E-03
Пример 106	PA-1	Рак яичника	7.49E-03	1.07E-02

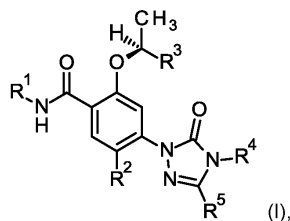
Пример 106	PANC-1	Рак поджелудочной железы	2.29E-02	> 1.00E+01
Пример 106	PSN-1	Рак поджелудочной железы	2.17E-03	1.24E-02
Пример 106	Raji	Лимфома	3.81E-03	6.04E-03
Пример 106	Ramos (RA 1)	Лимфома	2.52E-03	3.11E-03
Пример 106	RPMI 8226	Множественная миелома	1.02E-02	1.82E-02
Пример 106	SU-DHL-10	Лимфома	1.99E-04	> 1.00E+01
Пример 106	SHP-77	Рак легкого	7.46E-03	1.28E-01
Пример 106	SU.86.86	Рак поджелудочной железы	2.64E-02	> 1.00E+01
Пример 106	U266B1	Множественная миелома	3.45E-02	> 1.00E+01
Пример 121	Colo 320DM	Колоректальный рак	1.23E-03	5.10E-03
Пример 121	786-O	Почечно-клеточная карцинома	8.59E-04	2.36E-03
Пример 121	A498	Почечно-клеточная карцинома	> 1.00E+01	> 1.00E+01
Пример 121	ACHN	Почечно-клеточная карцинома	3.12E-03	1.83E-02
Пример 121	ARH-77	Лейкоз	9.20E-04	1.39E-03
Пример 121	BC-1	Лимфома	1.02E-03	1.59E-03

Пример 121	BV-173	Лейкоз	9.06E-04	7.79E-02
Пример 121	Colo 205	Колоректальный рак	8.36E-04	1.22E-03
Пример 121	CA46	Лимфома	3.11E-03	1.35E-02
Пример 121	CCRFCEM	Лейкоз	9.93E-04	1.56E-03
Пример 121	CEM-C1	Лейкоз	9.10E-04	1.28E-03
Пример 121	CFPAC-1	Рак поджелудочной железы	4.55E-03	1.64E-02
Пример 121	CML-T1	Лейкоз	3.52E-04	4.95E-04
Пример 121	CaOV3	Рак яичника	1.29E-02	> 1.00E+01
Пример 121	DMS114	Рак легкого	7.62E-03	> 1.00E+01
Пример 121	Daudi	Лимфома	6.13E-04	1.02E-03
Пример 121	DLD-1	Колоректальный рак	1.06E-03	4.01E-03
Пример 121	EM-2	Лейкоз	1.06E-03	1.97E-03
Пример 121	G-401	Рак почки	2.19E-03	> 1.00E+01
Пример 121	HCT-15	Колоректальный рак	9.21E-04	2.83E-03
Пример 121	HCT-8	Колоректальный рак	1.27E-03	2.34E-03
Пример 121	HCT-116	Колоректальный рак	8.64E-04	1.67E-03
Пример 121	HT-29	Колоректальный рак	2.72E-03	1.10E-02
Пример 121	JeKo-1	Лимфома	1.79E-03	3.01E-03
Пример 121	Jurkat	Лейкоз	6.38E-04	9.25E-04
Пример 121	K562	Лейкоз	1.03E-03	1.31E-03
Пример 121	MOLT-3	Лейкоз	1.14E-03	1.49E-03

Пример 121	MOLT-16	Лейкоз	8.42E-04	1.08E-03
Пример 121	MEG01	Лейкоз	6.60E-04	3.05E-03
Пример 121	MHH-PREB-1	Лимфома	7.42E-04	8.30E-04
Пример 121	Mia PaCa-2	Рак поджелудочной железы	2.23E-03	> 1.00E+01
Пример 121	MV-4-11	Лейкоз	8.14E-04	1.20E-03
Пример 121	NAMALWA	Лимфома	2.53E-04	1.56E-03
Пример 121	NALM-6	Лейкоз	9.23E-04	1.27E-03
Пример 121	PA-1	Рак яичника	2.07E-03	2.88E-03
Пример 121	PANC-1	Рак поджелудочной железы	3.50E-03	> 1.00E+01
Пример 121	PSN-1	Рак поджелудочной железы	8.57E-04	6.46E-03
Пример 121	Raji	Лимфома	8.56E-04	1.35E-03
Пример 121	Ramos (RA 1)	Лимфома	7.18E-04	8.78E-04
Пример 121	RPMI 8226	Множественная миелома	2.32E-03	4.21E-03
Пример 121	SU-DHL-10	Лимфома	1.26E-03	4.09E-03
Пример 121	SHR-77	Рак легкого	1.53E-03	1.63E-02
Пример 121	SU.86.86	Рак поджелудочной железы	5.08E-03	> 1.00E+01
Пример 121	U266B1	Множественная миелома	4.88E-03	> 1.00E+01

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в которой R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -алкильной группы, C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, C_1 - C_2 -алкильной группы, которая замещена C_5 - C_6 -циклоалкильной группой, C_3 - C_5 -алкильной группы, которая замещена цианогруппой или фенильной группой, C_3 - C_4 -гидроксиалкильной группы, $-(C_3-C_4\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $-(C_3-C_5\text{-алкил})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиперидинила и которая не замещена или замещена один или два раза C_1 - C_3 -алкильной группой и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая не замещена или замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной

из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-S-C_1-C_3\text{-алкила}$, $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-алкила}$ и $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкила})$, инданильной группы и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила и которая не замещена или замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена,

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C_3 - C_5 -алкильная группа не замещена или замещена циклопропильной группой или NR^7R^8 группой,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы и C_1 - C_5 -алкильной группы, которая не замещена или замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая не замещена или замещена гидроксильной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $(C_1-C_3\text{-алкил})-O-(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_3 -алкилсульфанильной группы, $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $-C(=O)OR^6$ группы, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы и $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода или C_1 - C_3 -алкильную группу или циклопропильную группу,

R^{11} представляет собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, причем

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_5 - C_7 -алкильной группы, C_5 - C_7 -циклоалкильной группы, C_1 - C_2 -алкильной группы, которая замещена C_5 - C_6 -циклоалкильной группой, C_3 - C_5 -алкильной группы, которая замещена фенильной группой, C_3 - C_4 -гидроксиалкильной группы, $-(C_3-C_4\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ группы, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофурила, тетрагидропирила и пиперидинила и которая не замещена или замещена один или два раза, C_1 - C_3 -алкильной группой и которая связана с остатком молекулы через атом углерода, фенильной группы, которая не замещена или замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -галоалкила, C_1 - C_3 -алкокси, гидрокси, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-N(R^7)(R^8)$, $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-S-C_1-C_3\text{-алкила}$, $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-алкила}$, $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-алкила})$ и $-(C_1-C_3\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$, инданильной группы и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила и которая не замещена или замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, выбранной из C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси,

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена,

R^3 представляет собой группу, выбранную из C_3 - C_5 -алкильной группы, C_3 - C_6 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, C_2 - C_6 -алкенильной группы и фенильной группы, причем указанная C_1 - C_6 -алкильная группа не замещена или замещена циклопропильной группой или $N(R^7)(R^8)$ группы,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкенильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы и C_1 - C_4 -алкильной группы, которая не замещена или замещена группой, выбранной из циклопропила и фенила,

R^5 представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкильной группы, C_3 - C_5 -циклоалкильной группы, C_1 - C_3 -галоалкильной группы, которая не замещена или замещена гидроксильной группой, C_1 - C_3 -гидроксиалкильной группы, $CH_3O-(C_1-C_2\text{-алкил})$ группы, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, метилсульфанильной группы, $-(C_1-C_2\text{-алкил})-N(R^7)(R^8)$ группы, $-N(R^7)(R^8)$ группы, $-C(=O)OR^6$ группы, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ группы и $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-алкил})$ группы,

R^6 представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^7 и R^8 представляют собой, независимо для каждого случая, атом водорода, или C_1 - C_3 -алкильную группу, или циклопропильную группу,

R^{11} представляет собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, причем

R^1 представляет собой группу, выбранную из 3-пентила, 2,2-диметилпропила, 4-гептила, 4-фторфенилциклопропила, циклогексила, циклогептила, циклопентилметила, циклогексил-метила, 1-циклогексилэтила, 1-гидроксипропан-2-ила, 2-гидроксипропила, 1-гидроксипропан-2-ила, 1-цианобутан-2-ила, 1-фенилбутан-2-ила, 1-амино-2-пропила, 1-амино-2-бутила, 1-амино-1-оксобутан-2-ила, индан-2-ила, 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, которая выбрана из тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидро-

2Н-пиран-4-ила и пиперидин-4-ила и которая не замещена или замещена один или два раза метильной группой, фенильной группы, которая не замещена или замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или атома хлора, или группы, выбранной из метила, этила, пропила, изопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, -O-C(=O)-1,1-диметилэтила, гидрокси, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH-циклопропила, амина, метиламина, аминометила, -S-CH₃, -S(=O)₂CH₃ и -S(=O)(NH)CH₃ и моноциклической гетероарильной группы, которая выбрана из оксазол-2-ила, пиразол-3-ила, пиразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, хинолин-5-ила, индазол-5-ила и которая не замещена или замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из метила и метокси,

R² представляет собой атом водорода или атома фтора или хлора,

R³ представляет собой группу, выбранную из пропила, 2-метилпропила, 3-пентила, циклопропилметила, циклопропила, циклопропилметила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, дифторметила, трифторметила, 1,1-дифторэтила, проп-2-ен-1-ила, 2-метил-проп-1-ен-1-ила, N,N-диметиламиноэтила и фенила,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, проп-2-ен-1-ила, циклопропилметила, бензила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, 2-гидроксиэтила,

R⁵ представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, 2-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, трифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 2-гидроксипропан-2-ила, 1-хлорэтила, 1-гидрокси-2,2,2-трифторэтила, 1-метоксиэтила, метокси, изопропокси, метилсульфанила, аминометила, (метиламино)метила, (диметиламино)метила, 1-аминоэтила, 2-аминоэтила, метиламино и этил(метил)амино, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH-циклопропила, -C(=O)N(CH₃)₂ и -S(=O)(=NH)CH₃,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-[3-(трифторметил)фенил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}бензамида,

5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,

5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

5-фтор-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида,

5-фтор-N-(2-фторфенил)-4-[3-метил-5-оксо-4-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фторфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илоксид]бензамида,

[illegible]

5-фтор-4-{3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфенил)-2-(пентан-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2-амино-6-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-(пент-4-ен-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-{3-[(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[(2R)-пентан-2-илокси]бензамида, смеси стереоизомеров,
 N-(4-амино-2-метилфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[пент-4-ен-2-илокси]бензамида, смеси стереоизомеров,
 5-фтор-4-{4-метил-3-[(метиламино)метил]-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(пентан-3-ил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 2-(1-циклогексилэтокси)-N-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида, смеси стереоизомеров,
 4-[3-(аминометил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-N-(2-метилфенил)-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 N-[2-(аминометил)-6-метилфенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(2S)-пентан-2-илокси]бензамида,
 4-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(4-амино-2-метилфенил)-2-(1-циклогексилэтокси)-5-фторбензамида, смеси стереоизомеров,
 4-(4-циклопентил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-{3-[этил(метил)амино]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(1-гидроксиэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида, одиночного стереоизомера,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-{3-[(диметиламино)метил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-(4-метил-5-оксо-3-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метилсульфанил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-[3-(2-аминоэтил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[4-метил-3-(метиламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(3-трет-бутил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(3-хлор-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-[4-(циклопропилметил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-(3-метил-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[3-этил-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(3,4-диэтил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(4-циклопропил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(3-хлор-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
 4-(3-циклопентил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(2,6-дифторфенил)-5-фтор-2-[[{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,

[illegible]

[illegible]

5-фтор-4-[3-(1-гидроксиметил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метилфе-
нил)-2-(пентан-2-илокси)бензамида, смеси стереоизомеров,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триа-
зол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-2-
{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-
оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение),
N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензамида (рацемическое соединение),
N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклопропил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триа-
зол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триа-
зол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-циклобутил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-
1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-
1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-2-{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-
дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фторбензамида (рацемическое соединение),
5-фтор-4-[3-(гидроксиметил)-5-оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-N-(2-метокси-4-
метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-3-
фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фторфенил)-3-фтор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-
1,2,4-триазол-1-ил]-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(6-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(6-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
3-хлор-4-(4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-
1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамидо)-5-фторфенил 2,2-диметилпропаноата,
N-(2-хлор-6-фтор-4-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
N-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксифенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-три-
азол-1-ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-N-(1,4-диметил-1Н-пирозол-3-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-ди-
гидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторбензамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]бенжамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-(оксан-4-ил)бенжамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-(1-фенилбутан-2-ил)бенжамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-[3-(метансульфонил)фенил]бенжамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)бенжамида,
2-[(1S)-1-циклогексилэтокси]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
N-[4-(метилсульфанил)фенил]бенжамида,
4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилпиридин-3-ил)-2-
[(1S)-1-фенилэтокси]бенжамида,
4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(2-метилхинолин-5-ил)-2-
[(1S)-1-фенилэтокси]бенжамида,
N-[3-(циклопропилкарбамоил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-
5-фтор-2-[(1S)-1-фенилэтокси]бенжамида,

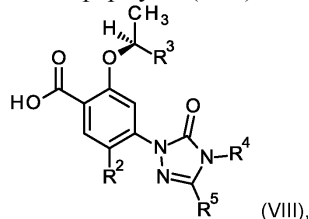
N-[2-(дифторметил)фенил]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-
 [(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-N-(6-метил-1H-индазол-5-ил)-
 2-[(1S)-1-фенилэтоксид]бензамида,
 N-(1-цианобутан-2-ил)-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-2-[(1S)-
 1-фенилэтоксид]бензамида,
 2-{[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-три-
 азол-1-ил)-5-фтор-N-(2-фтор-6-метилфенил)бензамида,
 2-[(1S)-1-циклогексилэтоксид]-4-(3-этил-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фтор-
 N-[4-(S-метансульфонимидоил)фенил]бензамид (смесь стереоизомеров),
 N-(2,6-дифторфенил)-4-[4-этил-3-(S-метансульфонимидоил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-
 ил]-5-фтор-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида (смесь стереоизомеров),
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-
 оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-
 4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 4-этил-1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фе-
 нил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-
 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-3-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-3-{[1,1-дифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-
 дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (рацемическое соединение),
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-фтор-4-[(2-фтор-6-метилфенил)карбамоил]-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-ме-
 тил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-5-
 оксо-4-пропил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-5-{[3,3-дифторбутан-2-ил]окси}-2-фторфенил)-4-этил-5-ок-
 со-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (рацемическое соединение),
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 циклопропил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-
 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-5-
 оксо-4-(проп-2-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 циклобутил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 1-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-
 этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 N-циклопропил-1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}
 фенил)-4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-N,4-ди-
 метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-
 5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-4-этил-
 N,N-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида,
 метил-1-(4-[(2,6-дифторфенил)карбамоил]-2-фтор-5-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} фенил)-
 4-этил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата,
 5-фтор-4-{3-[1-гидроксиэтил]-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-N-(2-метилфе-
 нил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида (смесь стереоизомеров) и
 4-{4-этил-5-оксо-3-[(1S)-2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил}-5-
 фтор-N-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-2-{[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси} бензамида (смесь

стереоизомеров),

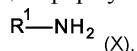
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, которое представляет собой N-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[4-этил-3-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-5-фтор-2-[[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]бензамид или его фармацевтически приемлемая соль.

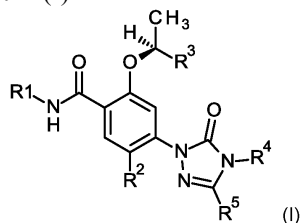
6. Способ получения соединения общей формулы (I) по по одному из пп.1-5, включающий взаимодействие промежуточного соединения общей формулы (VIII)



в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено в любом из пп.1-5, с соединением общей формулы (X)

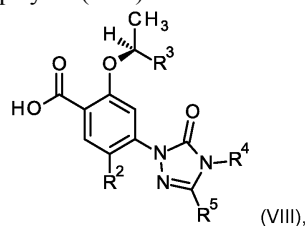


в которой R^1 имеет значение, как определено для соединения общей формулы (I) в любом из пп.1-5, с получением соединения общей формулы (I)



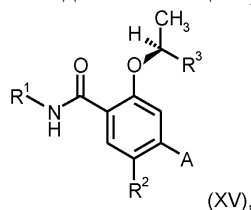
в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , как определено в любом из пп.1-5.

7. Промежуточное соединений формулы (VIII)

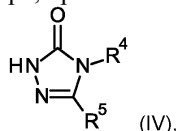


в которой R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) в любом из пп.1-5.

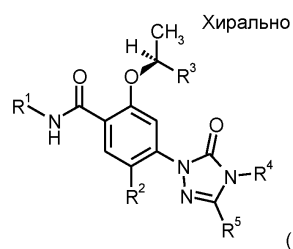
8. Способ получения соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-5, причем указанный способ включает взаимодействие промежуточного соединения общей формулы (XV)



в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-5 и A представляет собой атом хлора, брома или йода, с соединением общей формулы (IV)



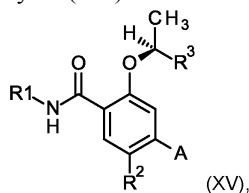
в которой R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-5, с получением соединения общей формулы (I)



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по одному из пп.1-5.

9. Способ по п.6 или 8, в котором полученное соединение общей формулы (I) дополнительно превращают в соль с помощью подходящих (i) растворителей и/или (ii) оснований или кислот.

10. Промежуточное соединение формулы (XV)



где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5 и A представляет собой атом хлора, брома или йода.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора дигидрооротат дегидрогеназы (ДГОДГ), содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

12. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-5 для лечения гиперпролиферативного заболевания.

13. Применение по п.12, при котором гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

14. Применение по п.13, где раковое заболевание выбрано из острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, глиосаркомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака легкого, лимфомы, множественной миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы и саркомы.

15. Применение по п.13, где раковое заболевание выбрано из гиперплазий, поражающих кожу, доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), плотных опухолей молочной железы, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы, сарком, гематологических злокачественных новообразований, лейкозов, лимфом, множественных миелом.

16. Применение по п.14 или 15, где лимфома выбрана из СПИД-ассоциированной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), Т-неходжкинской лимфомы (Т-НХЛ), подтипов НХЛ, таких как диффузная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), ДВККЛ из активированных В-клеток, лимфома из В-клеток герминативного центра ДВККЛ, лимфома с двойным ударом (double-hit) или лимфома с двойной экспрессией (double-expressor), анапластической крупноклеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточной лимфомы, болезни Ходжкина, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы центральной нервной системы, лимфомы из малых лимфоцитов и хронической лимфоцитарной лимфомы.

17. Применение по п.14 или 15, где лейкоз выбран из группы острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, (острого) Т-клеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, бифенотипического миеломоноцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, крупнозернистого лимфоцитарного лейкоза, плазмоклеточного лейкоза, а также миелодиспластического синдрома, который может перерасти в острый миелоидный лейкоз.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2