

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290389 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.03(22) Дата подачи заявки
2020.07.28(51) Int. Cl. C07D 405/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 19188935.1; 20155922.6; 20162120.8

(32) 2019.07.29; 2020.02.06; 2020.03.10

(33) EP

(86) PCT/EP2020/071216

(87) WO 2021/018869 2021.02.04

(71) Заявитель:

БАЗИЛЕА ФАРМАЦОЙТИКА
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ АГ (СН)

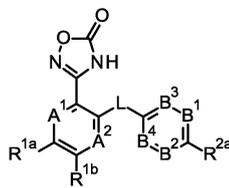
(72) Изобретатель:

Ришале Флориан, Вайлер Свен,
Райнелт Штефан, Гронер Анна, Лейн
Хайди, Нуоффер Клод (СН)

(74) Представитель:

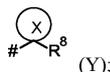
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение предусматривает соединения формулы (I)



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли, где A^1 представляет собой $-N=$ или $-C(R^3)=$; A^2 представляет собой $-N=$ или $-CH=$; L представляет собой $-NH-$; B^1 и B^2 независимо представляют собой $-N=$ или $-C(R^{2b})=$; B^3 и B^4 независимо представляют собой $-C(R^{2b})=$; не более чем один R^{2b} при B^1 , B^2 , B^3 и B^4 является отличным от водорода; R^{1a} представляет собой водород, галоген, C_1 - C_3 -алкил (н-алкил), необязательно замещенный одним R^4 , или R^{1a} представляет собой $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ -алкил (н-алкил)), $-NH(C(=O)-C_1-C_2$ -алкил), $-N(C_1-C_3$ -алкил (н-алкил))₂, $-OC_1-C_3$ -алкил (н-алкил), C_1-C_3 -галогеналкил (н-алкил) или $-OC_1-C_3$ -галогеналкил (н-алкил); R^{1b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 -алкил (н-алкил), $-OC_1-C_3$ -алкил (н-алкил), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ -алкил (н-алкил)) или $-N(C_1-C_3$ -алкил (н-алкил))₂; R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать фрагмент $-CH=CH-CH=CH-$, в котором один или два несмежных СН необязательно заменены на N; R^{2a} представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, циклопропил, циклобутил, $-OR^6$, $-NHC(=O)-C_3-C_6$ -циклоалкил, цикл Q, $-SF_5$ или группу Y



(Y);

где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R^8 представляет собой галоген, циано, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил или $-C_1-C_6$ -алкил-CN; и при этом R^{2b} , R^3 , R^4 , R^6 и R^8 являются такими, как определено в формуле изобретения; а также способы применения соединений для лечения неопластических заболеваний, в частности рака.

A1

202290389

202290389

A1

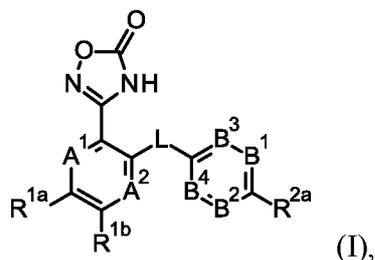
ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

5 Настоящее изобретение относится к соединениям, нацеленным на сигнальный путь Нippo, например, на семейство YAP/TAZ и/или TEAD, и их применению в лечении неопластических заболеваний, таких как рак.

10 Сигнальный путь Нippo играет консервативную роль в пролиферации клеток и определении размера органов. YAP и TAZ являются транскрипционными коактиваторами, находящимися под негативным контролем со стороны сигнального пути Нippo. Таким образом, при выключении сигнального пути Нippo, YAP и TAZ способны транслицироваться в ядро. Для дальнейшего функционирования в процессе транскрипционной активации YAP/TAZ работают совместно с семейством факторов транскрипции с доменом, ассоциированным с энхансером транскрипции (TEAD).
15 Конститутивная активность YAP/TAZ и/или семейства TEAD встречается в различных типах опухолей, что согласуется с тем, что такие факторы управляют экспрессией усиливающих рост генов не только в процессе развития, но также и при заболевании раком (см. Holden и Cunningham, "Targeting the Nippo Pathway and Cancer through the TEAD Family of Transcription Factors", *Cancers*, 2018, 10, 81; Liu-Chittenden et al. "Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP", *Genes & Development*, 2012, 26, 1300-1305; Santucci et al. "The Nippo Pathway and YAP/TAZ-TEAD Protein-Protein Interaction as Targets for Regenerative Medicine and Cancer Treatment", *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4857-4873; Pobbati et al. "Targeting the Central Pocket in Human Transcription Factor TEAD as a Potential
20 Cancer Therapeutic Strategy", *Structure*, 2015, 23(11), 2076-2086). Таким образом, в целенаправленном воздействии на YAP/TAZ и/или семейство TEAD имеются скрытые потенциальные возможности для противораковой терапии.

30 В WO2013/188138, WO2015/022283, WO2015/063747, WO2017/064277, WO2018/204532, WO2018/185266, WO2019/040380 и WO2019/113236 описаны ингибиторы, ассоциированные с одним или несколькими членами сети пути Нippo, такими как ингибиторы YAP/TAZ или ингибиторы, которые модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I),



и их фармацевтически приемлемые соли, где

5 A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

L представляет собой -NH-;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=;

B3 и B4 независимо представляют собой -C(R2b)=;

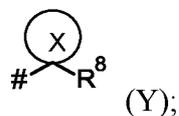
10 не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода;

R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

15 R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;

R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-, в котором один или два несмежных CH необязательно заменены на N;

20 R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, циклопропил, циклобутил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-C6циклоалкил, цикл Q, -SF₅ или группу Y,



где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R8

представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или -C1-C6алкил-CN;

25 R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил, -OCH₃ или -O-галогенметил;

R3 представляет собой водород, галоген, C1-C6алкил, -OC1-C6алкил, -O-цикл P, -O-цикл Q1, -C1-C6алкил-R9, -OC1-C6алкил-R9, где в каждой алкильной группе или

фрагменте в вышеуказанном один неконцевой $-CH_2-$ может быть заменен на $-NH-$ или $-O-$, и при этом каждая алкильная группа или фрагмент в вышеуказанном могут быть замещены одним или несколькими атомами галогена, где R_9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, $-OC_1-C_2$ алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкил), $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$,
 5 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил), $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_1-C_2$ алкил, $-C(=O)-C_1-C_2$ алкил, $-NH(C=O)-C_1-C_2$ алкил, $-NH-S(O)_2-C_1-C_2$ алкил, цикл P или цикл Q_1 ;

R_{1a} и R_3 вместе могут образовывать фрагмент $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, в котором одно из звеньев $-CH_2-$ необязательно заменено на $-NH-$;

10 R_4 представляет собой $-OH$ или $-NH_2$;

R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-C_1-C_4$ алкилен- C_3-C_6 циклоалкил;

цикл P представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним – тремя

15 R_{10} ;

цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R_7 ;

цикл Q_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R_{7a} ; и

20 каждый из R_7 , R_{7a} и R_{10} независимо представляет собой C_1-C_4 алкил.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении неопластических заболеваний у субъекта, выбранного из млекопитающего, в частности,
 25 человека.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей в изготовлении лекарственного препарата для лечения неопластических заболеваний у субъекта, выбранного из млекопитающего, в частности, человека.

30 В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения неопластических заболеваний у субъекта, выбранного из млекопитающего, в частности, человека, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, в терапевтически приемлемом количестве, указанному субъекту.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

5

Каждый алкильный фрагмент либо отдельно, либо в виде части большей группы, такой как алкокси, представляет собой прямую или разветвленную цепь, если не указано иное. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, проп-2-ил, *n*-бутил, бут-2-ил, 2-метилпроп-1-ил или 2-метилпроп-2-ил. Алкильные группы, о которых указано, что они являются "*n*-алкильными", представляют собой алкильные группы с прямой цепью, а не разветвленной.

10

Каждый галогеналкильный фрагмент либо отдельно, либо в виде части большей группы, такой как галогеналкокси, представляет собой алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами одного и того же или различных галогенов. Примеры включают дифторметил, трифторметил, хлордифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

15

Галогеналкильные фрагменты предусматривают, например, 1-5 заместителей, представляющих собой галоген, или 1-3 заместителя, представляющих собой галоген. Термины циклоалкил и карбоциклическое кольцо синонимичны и относятся к насыщенным группам. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

20

Галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Гетероарил относится к ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом и предпочтительно не более четырех, более предпочтительно трех, гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца.

25

Гетероарильные кольца не содержат смежных атомов кислорода, смежных атомов серы или смежных атомов кислорода и серы в кольце. Примеры включают пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, изотиазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, фуранил и тиофенил.

30

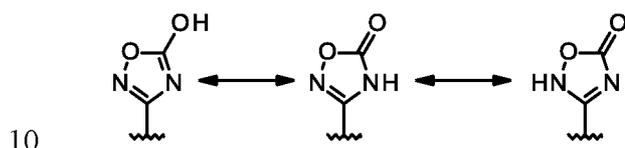
Гетероциклическое кольцо относится к насыщенному или частично ненасыщенному карбоциклическому кольцу, содержащему от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца. Такие кольца не содержат смежных атомов кислорода, смежных атомов серы или смежных атомов кислорода и серы в кольце. Примеры включают тетрагидрофуранил, азетидинил,

пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиран, диоксанил и морфолинил.

Если указано, что группа является необязательно замещенной, она может быть замещенной или незамещенной, например, необязательно 1-5 заместителями,

5 например, необязательно 1-3 заместителями.

Соединения по настоящему изобретению также включают все таутомерные формы соединений формулы (I). Например, фрагмент 4Н-1,2,4-оксадиазол-5-он демонстрирует наличие таутомерных форм, как показано ниже. Все формы включены в объем данных соединений формулы (I).



Соединения формулы (I) также могут быть сольватированными, в частности гидратированными, и они также включены в соединения формулы (I). Сольватация и гидратация могут происходить в ходе процесса получения.

15 Ссылка на соединения по настоящему изобретению включает фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. Такие соли могут также существовать в виде гидратов и сольватов. Примерами фармакологически приемлемых солей соединений формулы (I) являются соли физиологически приемлемых минеральных кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, или соли

20 органических кислот, таких как метансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, молочная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и салициловая кислота. Дополнительными примерами фармакологически приемлемых солей соединений формулы (I) являются соли щелочных металлов и щелочноземельных

25 металлов, такие как, например, соли натрия, калия, лития, кальция или магния, соли аммония или соли органических оснований, такие как, например, соли метиламина, диметиламина, триэтиламина, пиперидина, этилендиамина, лизина, гидроксида холина, меглюмина, морфолина или аргинина.

30 Следующие примеры определения заместителей и варианты осуществления можно объединять в любой комбинации.

A1 представляет собой $-N=$ или $-C(R3)=$. Конкретные примеры A1 включают $-N=$, $-CH=$, $-C(CH_3)=$, $-C(F)=$, $-C(OCH_3)=$, $-C(-O(\text{тетрагидропиран-4-ил}))=$, $-C(O(CH_2)_2(\text{пиридин-2-ил}))=$, $-C(O(CH_2)_2(\text{морфолин-4-ил}))=$, $-C(O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH)=$, $-C(O(\text{пиперид-4-ил}))=$, $-C(O(\text{трет-бутил}))=$, $-C(OCH(CH_3)_2)=$, $-C(OCH_2(1\text{-метилциклопропил}))=$, $-C(OCH_2CH_2C(CH_3)_2OCH_3)=$, $-C(OCH_2CH_2F)=$, $-C(OCH_2CH_2NH_2)=$, $-C(O-CH_2CH_2NH-C(=O)CH_3)=$, $-C(O-CH_2CH_2NH-SO_2-CH_3)=$, $-C(OCH_2CH_2OCH_3)=$, $-C(OCH_2CH_2OH)=$, $-C(O-CH_2C(=O)NH_2)=$ и $-C(O-CH_2C(=O)OH)=$.

5

10

Более того, A1 может представлять собой $-C(R3)=$, где R3 и R1a вместе образуют фрагмент $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, в котором одно из звеньев $-CH_2-$ необязательно заменено на $-NH-$.

A2 представляет собой $-N=$ или $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$.

15

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$.

В некоторых вариантах осуществления A2 представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления A2 представляет собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, и A2 представляет собой $-N=$.

20

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, и A2 представляет собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$, A2

25

представляет собой $-N=$, и R3 является отличным от водорода.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-CH=$.

L представляет собой $-NH-$.

30

B1 и B2 независимо представляют собой $-N=$ или $-C(R2b)=$, B3 и B4 независимо представляют собой $-C(R2b)=$, где не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода. В частности, B1 представляет собой $-N=$ или $-C(R2b)=$, B2

представляет собой $-N=$ или $-C(R2b)=$, В3 представляет собой $-C(R2b)=$, и В4 представляет собой $-C(R2b)=$.

Конкретные примеры В1 включают $-N=$, $-CH=$, $-C(F)=$, $-C(Cl)=$, $-C(OCH_3)=$, $-C(CF_3)=$ и $-C(NH_2)=$, например, $-N=$, $-CH=$ или $-C(OCH_3)=$.

5 Конкретные примеры В2 включают $-N=$, $-CH=$, $-C(F)=$, $-C(Cl)=$, $-C(OCH_3)=$, $-C(CF_3)=$ и $-C(NH_2)=$, например, $-N=$ или $-CH=$.

Конкретные примеры В3 включают $CH=$, $-C(Cl)=$, $-C(F)=$, $-C(OCH_3)=$ и $-C(NH_2)=$, например, $-CH=$ или $-C(OCH_3)=$.

10 Конкретные примеры В4 включают $-CH=$, $-C(Cl)=$, $-C(F)=$, $-C(OCH_3)=$ и $-C(NH_2)=$, например, $-CH=$

В некоторых вариантах осуществления В1, В2, В3 и В4 представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления В1 и В2 представляют собой $-N=$, и В3 и В4 представляют собой $-CH=$.

15 В некоторых вариантах осуществления В1 представляет собой $-CH=$, В2 представляет собой $-N=$, и В3 и В4 представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления В1, В2 и В4 представляют собой $-CH=$, и В3 представляет собой $-C(R2b)=$, где R2b является отличным от водорода.

В некоторых вариантах осуществления В2, В3 и В4 представляют собой $-CH=$, и В1 представляет собой $-C(R2b)=$, где R2b является отличным от водорода.

20 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой $-NH_2$, $-NH(C1-C3алкил (n-алкил))$, $-NH(C(=O)-C1-C2алкил)$, $-N(C1-C3алкил (n-алкил))_2$, $-OC1-C3алкил (n-алкил)$, C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или $-OC1-C3галогеналкил (n-алкил)$, предпочтительно

25 водород, галоген (например, хлор или фтор), C1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3алкил(*n*-алкил)- NH_2 , C1-C3алкил(*n*-алкил)-OH, $-NH_2$, $-NH(C1-C3алкил (n-алкил))$, $-NH(C(=O)-C1-C2алкил)$, $-OC1-C3алкил (n-алкил)$ или C1-C3галогеналкил (*n*-алкил), в частности, водород, хлор, метил или $-NH_2$. Конкретные примеры R1a включают водород, хлор, метил, этил, трифторметил, метокси, $-CH_2-OH$, $-NH-CH_3$, $-CH_2CH_2-NH_2$, $-NH_2$ и $-NH-$

30 $C(=O)-CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R1a и R3 вместе образуют фрагмент $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, в котором одно из звеньев $-CH_2-$ (т. е. во фрагменте $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$) необязательно заменен на $-NH-$; в других вариантах осуществления R1a и R3 вместе образуют фрагмент $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

R1b представляет собой водород, галоген (например, хлор или фтор), C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, предпочтительно водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или -NH₂. Конкретные примеры R1b включают водород, метил, метокси и -NH₂.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-, в котором один или два несмежных CH могут быть необязательно заменены на N.

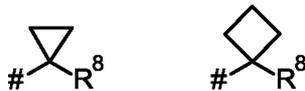
В некоторых вариантах осуществления R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-.

R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, циклопропил, циклобутил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-C6циклоалкил, цикл Q, -SF₅ или группу Y,



где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R₈ представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или -C1-C6алкил-CN. Группа Y может быть представлена с помощью следующих структур:



25 Предпочтительно R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OR₆, SF₅ или группу Y, где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R₈ представляет собой галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN, более предпочтительно R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, SF₅ или группу Y, где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R₈ представляет собой галоген, циано или галогенметил (например, тригалогенметил, как например -CF₃). Конкретные примеры

30

R2a включают хлор, этил, пропил (например, изопропил), бутил (например, *трет*-бутил), $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})$ -циклобутил, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -циклопропил, фенил, тиазол-2-ил, циклопропил, циклобутил, $1-\text{CF}_3$ -циклопропил, 1-цианоциклобутил и $-\text{SF}_5$.

Предпочтительными являются 1-галогенметилциклопропил, 1-цианоциклопропил, галогенметил, $-\text{O}$ -галогенметил и SF_5 , в частности *трет*-бутил, $1-\text{CF}_3$ -циклопропил, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$ и SF_5 . В некоторых вариантах осуществления R2a представляет собой $-\text{CF}_3$.

R2b представляет собой водород, галоген (например, хлор или фтор), метил, $-\text{NH}_2$, галогенметил, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{O}$ -галогенметил, предпочтительно водород или $-\text{OCH}_3$. Конкретные примеры включают водород, $-\text{CF}_3$, хлор, фтор, $-\text{NH}_2$ и $-\text{OCH}_3$.

R3 представляет собой водород, галоген, $-\text{C}1$ -Сбалкил, $-\text{OC}1$ -Сбалкил, $-\text{O}$ -цикл Р, $-\text{O}$ -цикл Q1, $-\text{C}1$ -Сбалкил-R9, $-\text{OC}1$ -Сбалкил-R9, где в каждой алкильной группе (например, $\text{C}1$ -Сбалкиле) или фрагменте (например, алкильном фрагменте в $-\text{OC}1$ -Сбалкиле) в вышеуказанном один неконцевой $-\text{CH}_2$ - (например, $-\text{CH}_2$ -, за исключением первого или последнего $-\text{CH}_2$ - в алкильном фрагменте в $-\text{OC}1$ -Сбалкиле) может быть заменен на $-\text{NH}$ - или $-\text{O}$ -, и при этом каждая алкильная группа или фрагмент в вышеуказанном могут быть замещены одним или несколькими атомами галогена, где R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, $-\text{OC}1$ -C2алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}1$ -C2алкил), $-\text{N}(\text{C}1$ -C2алкил) $_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}1$ -C2алкил), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}1$ -C2алкил) $_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}1$ -C2алкил, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}1$ -C2алкил, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}1$ -C2алкил, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}1$ -C2алкил, цикл Р или цикл Q1, предпочтительно R3 представляет собой водород, галоген (например, хлор или фтор), $-\text{OC}1$ -C4алкил, $\text{C}1$ -C4алкил, $-\text{OC}1$ -C4алкил-R9, $-\text{OC}1$ -C2алкил- $\text{NH}-\text{C}1$ -C2алкил-R9 или $-\text{O}$ -цикл Р, где R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, $-\text{OC}1$ -C2алкил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}1$ -C2алкил), $-\text{N}(\text{C}1$ -C2алкил) $_2$, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}1$ -C2алкил, цикл Р или цикл Q1, где цикл Р представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10, и цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7а, где каждый из R7а и R10 представляет собой метил, более предпочтительно R3 представляет собой водород, галоген (например, фтор или хлор), $-\text{OC}1$ -C4алкил, $-\text{OC}1$ -C3алкил-галоген (например, фтор или хлор) или $\text{OC}1$ -C3алкил- OCH_3 .

В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил) или -OC1-C3алкил (*n*-алкил), предпочтительно водород, галоген (например, хлор или фтор) или -OC1-C3алкил (*n*-алкил).

5 Конкретные примеры R3 включают водород, метил, фтор, метокси, -O(тетрагидропиран-4-ил), -O(CH₂)₂(пиридин-2-ил), -O(CH₂)₂(морфолин-4-ил), -O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, -O-(пиперид-4-ил), -O-(*трет*-бутил), -OCH(CH₃)₂, -OCH₂(1-метилциклопропил), -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -OCH₂CH₂F, -O-CH₂CH₂NH₂, -O-CH₂CH₂NH-C(=O)CH₃, -O-CH₂CH₂NH-SO₂-CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -O-CH₂C(=O)NH₂ и -O-CH₂C(=O)OH.

В некоторых вариантах осуществления R1a и R3 вместе образуют фрагмент -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, в котором одно из звеньев -CH₂- (т. е. во фрагменте -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) необязательно заменено на -NH-; в других вариантах осуществления R1a и R3 вместе образуют фрагмент -CH₂-CH₂-CH₂-.

R4 представляет собой -OH или -NH₂.

R6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или C1-C4алкилен-C3-C6циклоалкил, предпочтительно C1-C4алкил или C1-C4галогеналкил, в частности метил или галогенметил (например, тригалогенметил). Конкретные примеры включают -CF₃ и -CH₂-циклопропил.

Каждый R7 независимо представляет собой C1-C4алкил, предпочтительно метил.

Каждый R7a независимо представляет собой C1-C4алкил, предпочтительно метил.

R8 представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или -C1-C6алкил-CN, предпочтительно галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN, более предпочтительно галоген (например, хлор или фтор), циано или галогенметил (например, тригалогенметил). Конкретные примеры R8 включают -CF₃ и циано.

R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1, где

предпочтительно цикл Р представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10, и цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a, более предпочтительно, где R9 представляет собой галоген (например, хлор или фтор), циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)OH, -NH(C=O)-C1-C2алкил, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, пиридинил или морфолинил. Конкретные примеры R9 включают пиридин-2-ил, морфолин-4-ил, 1-метилциклопропил, -OCH₃, -F, -NH₂, -NH-C(=O)CH₃, -NH-SO₂-CH₃, -OH, -C(=O)NH₂ и -C(=O)OH.

10 Каждый R10 независимо представляет собой C1-C4алкил, предпочтительно метил.

Цикл Р представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним – тремя R10, предпочтительно представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, например, содержащее один – два гетероатома, выбранные из азота и кислорода, необязательно замещенное одним – тремя R10, предпочтительно замещенное не более чем одним R10.

20 Цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7, предпочтительно необязательно замещен не более чем одним R7. Гетероарил может содержать от одного до трех атомов, являющихся гетероатомами, например, от одного до двух гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из азота и серы, например, где не более чем один гетероатом представляет собой серу. Конкретные примеры включают тиазолил, такой как тиазол-2-ил.

30 Цикл Q1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7a, предпочтительно представляет собой 5-6-членный гетероарил, например, содержащий от одного до двух атомов азота, необязательно замещенный одним – тремя R7a, предпочтительно замещенный не более чем одним R7a.

X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, предпочтительно 3-членное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$, A2 представляет собой $-N=$, B1, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

5 В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-C(R3)=$, A2 представляет собой $-CH=$, B1, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-CH=$, B1, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-N=$, B1, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

10 В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-N=$, B1 и B2 представляют собой $-N=$, и B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-N=$, B1 представляет собой $-CH=$, B2 представляет собой $-N=$, и B3 и B4 представляют собой $-CH=$.

15 В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-N=$, B1, B2 и B4 представляют собой $-CH=$, и B3 представляет собой $-C(R2b)=$, где R2b является отличным от водорода.

В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой $-N=$, A2 представляет собой $-N=$, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$, и B1 представляет собой $-C(R2b)=$,
20 где R2b является отличным от водорода.

В одном варианте осуществления (варианте осуществления A) соединение представляет собой соединение формулы I, где

A1 представляет собой $-N=$ или $-C(R3)=$;

25 A2 представляет собой $-N=$ или $-CH=$;

необязательно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой $-N=$;

L представляет собой $-NH-$;

B1 и B2 независимо представляют собой $-N=$ или $-C(R2b)=$;

B3 и B4 независимо представляют собой $-C(R2b)=$;

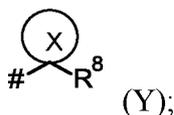
30 не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода;

R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3алкил(*n*-алкил)- NH_2 , C1-C3алкил(*n*-алкил)-OH, $-NH_2$, $-NH(C1-C3алкил (n-алкил))$, $-NH(C(=O)-C1-C2алкил)$, $-OC1-C3алкил (n-алкил)$ или C1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или -NH₂;

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

- 5 R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, -SF₅ или группу Y,



где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN;

- 10 R2b представляет собой водород или -OCH₃;

R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или -O-цикл P;

R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

- 15 цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a; и

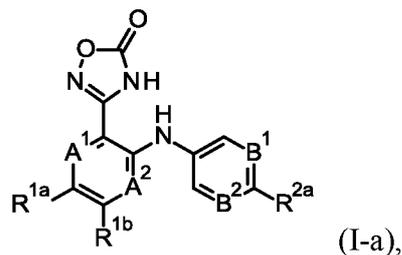
каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

- 20 В другом варианте осуществления (варианте осуществления Ai) соединение формулы (I) является таким, как определено в варианте осуществления A, где R3 представляет собой водород, галоген или -OC1-C3алкил (*n*-алкил).

Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы I, могут быть объединены с вариантом

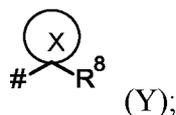
- 25 осуществления A или вариантом осуществления Ai в любой комбинации, где это возможно.

В другом варианте осуществления (варианте осуществления В) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a),



где

- 5 A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;
 A2 представляет собой -N= или -CH=;
 B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=, где не более чем один R2b при B1 и B2 является отличным от водорода;
 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно
 10 замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)),
 -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-
 C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);
 R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-
 алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;
 15 R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-;
 R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, циклопропил,
 циклобутил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-C6циклоалкил, цикл Q, -SF₅ или группу Y,



- где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R8
 20 представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или -C1-C6алкил-
 CN;
 R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил, -OCH₃ или -O-
 галогенметил;
 R3 представляет собой водород, галоген, C1-C6алкил, -OC1-C6алкил, -O-цикл P, -O-
 25 цикл Q1, -C1-C6алкил-R9 или -OC1-C6алкил-R9, где в каждой алкильной группе или
 фрагменте в вышеуказанном один неконцевой -CH₂- может быть заменен на -NH- или
 -O-, и при этом каждая алкильная группа или фрагмент в вышеуказанном могут быть
 замещены одним или несколькими атомами галогена, где R9 представляет собой

галоген, циано, гидроксил, $-OC_1-C_2$ алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ алкил), $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_2$ алкил), $-C(=O)N(C_1-C_2$ алкил) $_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_1-C_2$ алкил, $-C(=O)-C_1-C_2$ алкил, $-NH(C=O)-C_1-C_2$ алкил, $-NH-S(O)_2-C_1-C_2$ алкил, цикл Р или цикл Q1;

5 R1a и R3 вместе могут образовывать фрагмент $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, в котором одно из звеньев $-CH_2-$ необязательно заменено на $-NH-$;

R4 представляет собой $-OH$ или $-NH_2$;

R6 представляет собой C_1-C_3 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_4 алкилен- C_3-C_6 циклоалкил;

10 цикл Р представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним – тремя R10;

цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7, предпочтительно необязательно замещен не более чем одним R7, где гетероарил содержит от одного до трех атомов, являющихся гетероатомами, например, от одного до двух гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из азота и серы, например, где не более чем один гетероатом представляет собой серу;

15 цикл Q1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7a; и

каждый из R7, R7a и R10 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил.

В другом варианте осуществления (варианте осуществления Vi) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), определенное в варианте осуществления В, где R3 представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил (*n*-алкил) или $-OC_1-C_3$ алкил (*n*-алкил).

25 Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления В и вариантом осуществления Vi в любой комбинации, где это возможно.

30 В другом варианте осуществления (варианте осуществления С) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a),

где

A1 представляет собой $-N=$ или $-C(R_3)=$;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

необязательно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=;

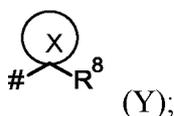
B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=, где не более чем один R2b при B1 и B2 является отличным от водорода;

5 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

10 R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;

R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, SF₅ или группу Y,



15 где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN;

R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил, -OCH₃ или -O-галогенметил;

20 R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или -O-цикл P;

R4 представляет собой -OH или -NH₂.

R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

25 цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a; и

каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

30 В другом варианте осуществления (варианте осуществления Ci) соединение формулы (I) является соединением формулы (I-a), определенным в варианте осуществления C, где R3 представляет собой водород, галоген или -OC1-C3алкил (*n*-алкил).

Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления C и вариантом осуществления Ci в любой комбинации, где это возможно.

5

В другом варианте осуществления (варианте осуществления D) соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I-a),

где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

10

A2 представляет собой -N= или -CH=;

необязательно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=, где не более чем один R2b при B1 и B2 является отличным от водорода;

15

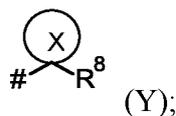
R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3алкил(*n*-алкил)-NH₂, C1-C3алкил(*n*-алкил)-OH, -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или C1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или -NH₂;

20

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, SF₅ или группу Y,



25

где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN;

R2b представляет собой водород или -OCH₃;

R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, -C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или -O-цикл P;

30

R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a;

каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

5 В другом варианте осуществления (варианте осуществления Di) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), определенное в варианте осуществления D, где R3 представляет собой водород, галоген или -OC1-C3алкил (*n*-алкил).

10 Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления D и вариантом осуществления Di в любой комбинации, где это возможно.

В другом варианте осуществления (варианте осуществления E) соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I-a), где

15 A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

необязательно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=;

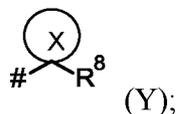
B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=, где не более чем один R2b при B1 и B2 является отличным от водорода;

20 R1a представляет собой водород, хлор, метил или -NH₂;

R1b представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

25 R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, SF₅ или группу Y,



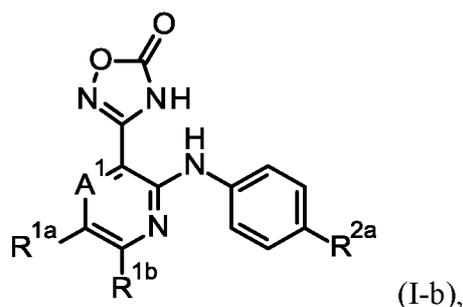
где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано или галогенметил;

R2b представляет собой водород или -OCH₃; и

30 R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, -OC1-C3алкил-галоген или -OC1-C3алкил-OCH₃.

Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления E в любой комбинации, где это возможно.

- 5 В другом варианте осуществления (варианте осуществления F) соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (I-b),



где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

- 10 R1a представляет собой водород, хлор, метил или -NH₂;

R1b представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂;

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород;

R2a представляет собой *tert*-бутил, 1-(CF₃)циклопропил, -CF₃, -O-CF₃ или SF₅;

- 15 R3 представляет собой водород, галоген (например, фтор или хлор), -OC1-C4алкил, -C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или цикл P;

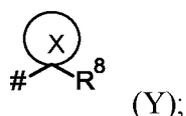
R9 представляет собой галоген (например, фтор или хлор), циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

- 20 цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a;

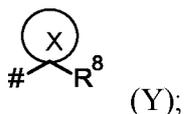
каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

- 25 1-(CF₃)циклопропил означает группу Y,



где X представляет собой циклопропил, и R8 представляет собой CF₃.

1-(Циано)циклобутил означает группу Y,



где X представляет собой циклобутил, и R8 представляет собой CN.

- 5 Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления F в любой комбинации, где это возможно.

10 В другом варианте осуществления (варианте осуществления G) соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (I-b), где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

R1a представляет собой водород, хлор, метил или -NH₂;

R1b представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂;

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород;

- 15 R2a представляет собой *трет*-бутил, 1-(CF₃)циклопропил, -CF₃, -O-CF₃ или SF₅;

R3 представляет собой водород, галоген (например, фтор или хлор), -OC1-C4алкил, -OC1-C3алкил-галоген (например, фтор или хлор) или -OC1-C3алкил-OCH₃.

- 20 Вышеупомянутые примеры определения заместителей и варианты осуществления, которые приведены для соединения формулы (I), могут быть объединены с вариантом осуществления G в любой комбинации, где это возможно.

В другом варианте осуществления (варианте осуществления H) соединение представляет собой соединение формулы I, где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

- 25 A2 представляет собой -N= или -CH=;

необязательно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=;

B3 представляет собой -C(R2b)= (например, -CH=);

B4 представляет собой -CH=;

- 30 где не более чем один R2b при B1, B2 и B3 является отличным от водорода;

R1a представляет собой водород, хлор, метил, этил, трифторметил, метокси, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -NH-CH₃, -NH₂ или -NH-C(=O)-CH₃;

R1b представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂;

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-, или R1a и R3 вместе образуют фрагмент -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, в котором одно из звеньев -CH₂- обязательно

5 заменено на -NH-;

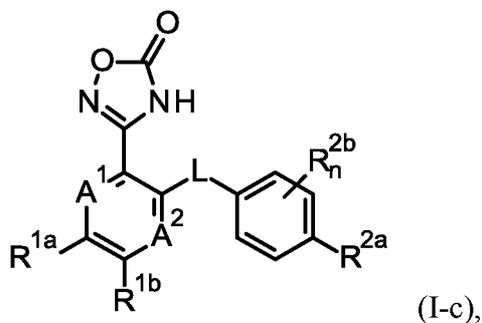
R2a представляет собой хлор, этил, изопропил, *трет*-бутил, трифторметил, -O-CF₃, -NHC(=O)-циклобутил, -O-CH₂-циклопропил, фенил, тиазол-2-ил, циклопропил, циклобутил, 1-(CF₃)циклопропил, 1(циано)циклобутил или -SF₅;

R2b представляет собой водород, фтор, хлор, -NH₂, -CF₃ или -OCH₃; и

10 R3 представляет собой водород, метил, фтор, метокси, -O(тетрагидропиран-4-ил), -O(CH₂)₂(пиридин-2-ил), -O(CH₂)₂(морфолин-4-ил), -O(CH₂)₂NH(CH₂)₂OH, -O(пиперид-4-ил), -O(*трет*-бутил), -OCH(CH₃)₂, --OCH₂(1-метилциклопропил), -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -OCH₂CH₂F, -O-CH₂CH₂NH₂, -O-CH₂CH₂NH-C(=O)CH₃, -O-CH₂CH₂NH-SO₂-CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -O-CH₂C(=O)NH₂ или -O-CH₂C(=O)OH.

15

В другом варианте осуществления (варианте осуществления I) соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (I-c),



20 где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)-;

A2 представляет собой -N=;

L представляет собой -NH-;

25 R1a представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NHR5, -N(R5)₂ или -OC1-C3алкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород;

R2a представляет собой галоген, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил или -OC1-C4галогеналкил;

R2b представляет собой галоген;

R3 представляет собой водород;

5 R4 представляет собой -ОН или -NH₂;

каждый R5 независимо представляет собой C1-C3алкил (*n*-алкил); и

n равняется 0 или 1.

10 В варианте осуществления I следующие примеры определения заместителей и варианты осуществления можно объединять в любой комбинации:

A1 представляет собой -N= или -C(R3)-.

A2 представляет собой -N=.

L представляет собой -NH-.

15 R1a представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NHR5, -N(R5)₂ или -OC1-C3алкил (*n*-алкил), предпочтительно -CH₃, -CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ или -OCH₃.

R1b представляет собой водород;

R2a представляет собой галоген, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил или -OC1-C4галогеналкил, предпочтительно -CF₃, Cl, Br, -OCH₃ или -OCF₃.

20 R2b представляет собой галоген.

R3 представляет собой водород.

R4 представляет собой -ОН или -NH₂.

каждый R5 независимо представляет собой C1-C3алкил (*n*-алкил), например, -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₂CH₂CH₃.

25 *n* равняется 0 или 1, предпочтительно 0.

В одном варианте осуществления A1 представляет собой -N=.

В одном варианте осуществления A1 представляет собой -C(R3)-.

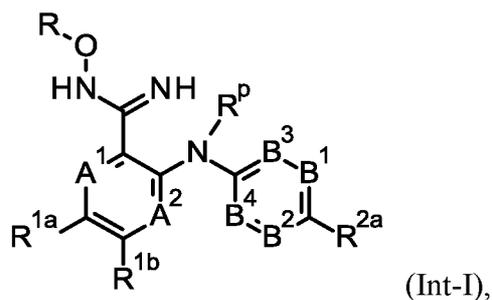
30 В одном варианте осуществления A1 представляет собой -N= или -C(R3)-; A2 представляет собой -N=; L представляет собой -NH-; R1a представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ или -OCH₃; R1b представляет собой водород; R2a представляет собой -CF₃, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃; R3 представляет собой водород; *n* равняется 0.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли:

- 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 5 3-[3-[4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 10 3-[6-(2-аминоэтил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-2-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 15 он;
 3-[4-метокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[4-фтор-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[4-(циклопропилметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 20 3-[3-(4-трет-бутиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-(4-изопропиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-(4-этиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-(4-тиазол-2-иланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[3-фтор-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 25 3-[3-[3-хлор-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[2-метокси-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[3-метокси-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 он;
 30 3-[3-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 3-[3-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
 он;
 3-[4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;

- N*-[4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбоксамид;
- 3-[4-метил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-(4-фениланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 5 3-[3-[4-хлор-3-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[6-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[3-амино-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[2-амино-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 10 *N*-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамид;
- 3-[5-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он.
- 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]фенил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 15 3-[3-(4-циклопропиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-(4-циклобутиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 1-[4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбонитрил;
- 20 3-[3-(4-хлоранилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[5-хлор-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[5-(метиламино)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 25 3-[5,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-4-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[3-[4-(пентафтор-λ6-сульфанил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 30 3-[4-(2-гидроксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-трет-бутокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;

- 3-[4-[2-(2-гидроксиэтиламино)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-(2-аминоэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 5 *N*-[2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этил]ацетамид;
- N*-[2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этил]метансульфонамид;
- 10 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусная кислота;
- 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетамид;
- 3-[4-(2-морфолиноэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 15 3-[4-[2-(2-пиридил)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-(2-метоксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-[(1-метилциклопропил)метокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 20 3-[4-тетрагидропиран-4-илокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-(2-фторэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 25 3-[4-(3-метокси-3-метилбутокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он;
- 3-[4-(4-пиперидилокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-он.
- 30 Некоторые промежуточные соединения, пригодные для получения соединений формулы (I), являются новыми и образуют дополнительные аспекты настоящего изобретения. Соответственно, в дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (Int-I),



где A1, A2, B1, B2, B3, B4, R1a, R1b и R2a являются такими, как определено для соединений формулы (I), включая их предпочтительные определения в вариантах осуществления (например, как определено в варианте осуществления А, варианте осуществления В, варианте осуществления Вi, варианте осуществления С, варианте осуществления D, варианте осуществления Di, варианте осуществления Е, варианте осуществления F или варианте осуществления G), и при это если R1a, R1b и R2a включают аминный фрагмент, аминный фрагмент может быть защищен с помощью защитной группы, такой как *трет*-бутилкарбамат (Вос), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат, ацетамид, трифторацетамид, фталимид, бензиламин, тритиламин, бензилиденамин или п-толуолсульфонамид, предпочтительно *трет*-бутилкарбамат (Вос);

где R представляет собой водород или -C(=O)-O-C1-C4алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена (например, -C(=O)-O-CH₂-CF₃), предпочтительно -C(=O)-O-CH₃ или -C(=O)-O-фенил, где фенил необязательно замещен группой NO₂, и R^p представляет собой водород или защитную группу, такую как *трет*-бутилкарбамат (Вос), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат, ацетамид, трифторацетамид, фталимид, бензиламин, тритиламин, бензилиденамин или п-толуолсульфонамид, предпочтительно *трет*-бутилкарбамат (Вос);

и при этом соединение формулы (Int-I) не представляет собой следующее соединение: бензолкарбоксимидамид, N-гидрокси-2-[(4-метилфенил)амино]- (CAS 57076-14-9).

В другом варианте осуществления (варианте осуществления Int-Ia) соединение формулы (Int-I) представляет собой соединение формулы (Int-I), где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

L представляет собой -NH-;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=;

B3 и B4 независимо представляют собой -C(R2b)=;

не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода;

R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂-NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;

R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-, в котором один или два несмежных CH необязательно заменены на N;

10 R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-Сбциклоалкил или цикл Q;

R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил или -OCH₃, -О-галогенметил;

15 R3 представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил) или -OC1-C3алкил (*n*-алкил);

R4 представляет собой -ОН или -NH₂;

R6 представляет собой C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или C1-C4алкилен-C3-Сбциклоалкил;

20 цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7;

каждый R7 независимо представляет собой C1-C4алкил;

R и R^p определены выше;

25 и при этом если R1a, R1b и R2a включает аминный фрагмент, аминный фрагмент может быть защищен с помощью защитной группы, такой как *трет*-бутилкарбамат (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат, ацетамид, трифторацетамид, фталимид, бензиламин, тритиламин, бензилиденамин или п-толуолсульфонамид, предпочтительно *трет*-бутилкарбамат (Boc);

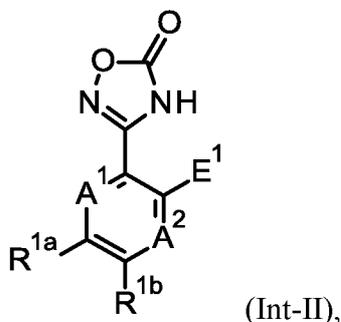
и при этом соединение формулы (Int-I) не представляет собой следующее соединение: бензолкарбоксимидамид, N-гидрокси-2-[(4-метилфенил)амино]- (CAS 57076-14-9).

30 В частности, в некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-I) A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -N=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-I) A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -CH=; или

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-I) A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-N=$.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (Int-II),



где A1, A2, R1a и R1b являются такими, как определено для соединений формулы (I), включая их предпочтительные определения в вариантах осуществления (например, как определено в варианте осуществления А, варианте осуществления В, варианте осуществления Vi, варианте осуществления С, варианте осуществления D, варианте осуществления Di, варианте осуществления Е, варианте осуществления F или варианте осуществления G), и при этом E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром, или уходящую группу, выбранную из перфторакилсульфоната, такого как трифлат и сложный эфир сульфоновой кислоты, такой как тозилат или мезилат, и при этом соединение не представляет собой следующие соединения:

- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(3-хлор-2-хиноксалинил)- (CAS 95893-50-8);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(3-хлор-2-пиридинил)- (CAS 1696580-83-2);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-6-хлорфенил)- (CAS 2297731-08-7);
- 20 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,5-дибромфенил)- (CAS 2289845-71-0);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-йодфенил)- (CAS 2284537-41-1);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-6-фторфенил)- (CAS 2248668-96-2);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-4-метилфенил)- (CAS 2003326-44-9);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-метоксифенил)- (CAS 1880198-26-4);
- 25 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4,5-дифторфенил)- (CAS 1870368-87-8);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(5-бром-2-хлорфенил)- (1702990-97-3);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,5-дихлорфенил)- (CAS 1701787-66-7);
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-фторфенил)- (CAS 1699277-36-5);

- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-фторфенил)- (CAS 1694114-82-3);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-метоксифенил)- (CAS 1693707-16-2);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-бром-2-хлорфенил)- (CAS 1592806-60-4);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-6-метоксифенил)- (CAS 1564718-39-3);
 5 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-метилфенил)- (CAS 1554525-50-6);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-хлорфенил)- (CAS 1516828-53-7);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-хлорфенил)- (CAS 1484262-05-6);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-4-фторфенил)- (CAS 1343167-41-8);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2,5-дифторфенил)- (CAS 1269523-71-8);
 10 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2,6-дифторфенил)- (CAS 1228776-09-7);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2-фторфенил)- (CAS 1228776-07-5);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2-хлорфенил)- (CAS 1228775-82-3);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,4-дихлорфенил)- (CAS 1184540-06-4);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бромфенил)- (CAS 1183944-55-9);
 15 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4,5-диметоксифенил)- (CAS 1183565-19-6);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)- (CAS 1138333-23-9);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,6-дихлорфенил)- (CAS 91774-85-5);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлорфенил)- (CAS 16672-15-4);
 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-фторфенил)- (CAS 16672-12-1).

20

В одном варианте осуществления (варианте осуществления Int-IIa) соединение формулы (Int-I) представляет собой соединение формулы (Int-I), где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

- 25 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂-NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

- R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;

30

R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-, в котором один или два несмежных CH необязательно заменены на N;

R4 представляет собой -OH или -NH₂;

и при этом E1 является таким, как определено выше.

В частности, в соединениях формулы (Int-II) предпочтительно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=.

5 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -N=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -C(R3)=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A2 представляет собой -N=.

10 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A2 представляет собой -CH=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -N=.

15 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -CH=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -C(R3)=, и A2 представляет собой -N=.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -C(R3)=, и A2 представляет собой -CH=.

20 В частности, в соединениях формулы (Int-II) предпочтительно по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

25 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -N=, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой -C(R3)=, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

30 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A2 представляет собой -N=, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A2 представляет собой $-CH=$, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

5 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой $-N=$, и A2 представляет собой $-N=$, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой $-N=$, и A2 представляет собой $-CH=$, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

10 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-N=$, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

15 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-CH=$, и E1 представляет собой галоген, например, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Int-II) A1 и A2 представляют собой $-N=$;

20 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой $-NH_2-NH(C1-C3алкил (n-алкил))$, $-NH(C(=O)-C1-C2алкил)$, $-N(C1-C3алкил (n-алкил))_2$, $-OC1-C3алкил (n-алкил)$, C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или $-OC1-C3галогеналкил (n-алкил)$; и

R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), $-OC1-C3алкил (n-алкил)$, $-NH_2$, $-NH(C1-C3алкил (n-алкил))$ или $-N(C1-C3алкил (n-алкил))_2$.

25 Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, которые можно применять в лечении, главным образом, неопластических заболеваний, в частности рака, как описано в данном документе. Композиции можно составлять для введения, отличного от парентерального введения, как например, назального, буккального, ректального, ингаляционного, вагинального, подъязычного, местного, трансдермального, офтальмологического или, в особенности, для перорального введения, например в форме твердых лекарственных форм для перорального применения, например, гранул, пеллет, порошков, таблеток,

30

таблеток, покрытых пленочной или сахарной оболочкой, шипучих таблеток, твердых и мягких желатиновых капсул или капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), в применимых случаях покрытых оболочкой, таблеток, распадающихся в полости рта, растворов для перорального применения, липидных эмульсий или суспензий, или для парентерального введения, как например, внутривенного, внутримышечного или подкожного, интратекального, внутрикожного или эпидурального введения, млекопитающим, в частности людям, например, в форме растворов, липидных эмульсий или суспензий, содержащих микрочастицы или наночастицы. Композиции могут содержать активный ингредиент отдельно или предпочтительно вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть подвергнуты обработке с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими вспомогательными веществами для получения твердых лекарственных форм для перорального применения, например, гранул, пеллет, порошков, таблеток, таблеток, покрытых пленочной или сахарной оболочкой, шипучих таблеток, твердых желатиновых капсул или НРМС-капсул, или таблеток, распадающихся в полости рта. В качестве таких вспомогательных веществ можно применять наполнители, например, лактозу, целлюлозу, маннит, сорбит, фосфат кальция, крахмал или их производные, связывающие вещества, например, целлюлозу, крахмал, поливинилпирролидон или их производные, вещества, способствующее скольжению, например, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, антислеживающие средства, например, коллоидный диоксид кремния, для составления и изготовления твердых лекарственных форм для перорального применения, таких как гранулы, пеллеты, порошки, таблетки, таблетки, покрытые пленочной или сахарной оболочкой, шипучие таблетки, твердые желатиновые капсулы или НРМС-капсулы или таблетки, распадающиеся в полости рта. Подходящими вспомогательными веществами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т. д.

Подходящими вспомогательными веществами для изготовления растворов для перорального применения, липидных эмульсий или суспензий являются, например, вода, спирты, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т. д.

Подходящими вспомогательными веществами для составов для парентерального применения являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла, лецитин, поверхностно-активные вещества и т. д.

Более того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для регулирования осмотического давления, буферы, маскирующие средства или антиоксиданты. Они также могут содержать другие терапевтически значимые вещества.

Доза может изменяться в широких пределах и, конечно, будет регулироваться в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения соединения общей формулы (I) должна быть приемлемой суточная доза, составляющая от 1 до 1000 мг на человека, хотя вышеуказанные нижний или верхний пределы также могут быть превышены, если это необходимо.

Соединения формулы (I) можно также применять в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными соединениями, которые либо эффективны в отношении того же заболевания, предпочтительно с применением другого способа действия, либо уменьшают или предотвращают возможные нежелательные побочные эффекты соединений формулы (I). Партнеры по комбинации можно вводить при таком лечении либо одновременно, например, путем включения их в один фармацевтический состав, либо последовательно путем введения двух или более отличных лекарственных форм, каждая из которых содержит один или несколько партнеров по комбинации.

Соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, описанные выше, или их фармацевтически приемлемые соли являются особенно пригодными для лечения неопластических заболеваний, таких как рак, в частности карцинома, саркома, лейкоз, миелома и лимфома и виды рака головного мозга и спинного мозга, например, при введении в терапевтически эффективных количествах. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, опосредован модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут обеспечивать лечение рака путем модулирования взаимодействия между YAP/TAZ и TEAD. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут подавлять взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз. В некоторых случаях солидная

опухоль представляет собой саркому или карциному. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой саркому. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой карциному.

- 5 Примеры таких пролиферативных нарушений и заболеваний включают без
ограничения эпителиальные новообразования, плоскоклеточные новообразования,
базальноклеточные новообразования, папилломы переходных клеток и
переходноклеточный рак, аденомы и аденокарциномы, новообразования придатков и
кожных придатков, мукоэпидермоидные новообразования, кистозные новообразования,
10 муцинозные и серозные новообразования, протоковые, лобулярные и медуллярные
новообразования, ациноцитарные новообразования, сложные эпителиальные
новообразования, специализированные гонадные новообразования, параганглиомы и
гломусные опухоли, невусы и меланомы, опухоли мягких тканей и саркомы,
фиброматозные новообразования, миксоматозные новообразования, липоматозные
15 новообразования, миоматозные новообразования, сложные смешанные и стромальные
новообразования, фиброэпителиальные новообразования, синовиальные
новообразования, мезотелиальные новообразования, эмбрионально-клеточные
новообразования, трофобластические новообразования, мезонефромы, опухоли
кровеносных сосудов, опухоли лимфатических сосудов, костные и хондроматозные
20 новообразования, гигантоклеточные опухоли, различные костные опухоли,
одонтогенные опухоли, глиомы, нейроэпителиальные и нейроэндокринные
новообразования, менингиомы, опухоли оболочки нерва, зернистоклеточные опухоли и
альвеолярные саркомы мягких тканей, лимфомы Ходжкина и неходжкинские
лимфомы, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную
25 лимфому, лимфому Беркитта и другие лимфоретикулярные новообразования,
плазмоцитомы, мастоцитомы, иммунопролиферативные заболевания, лейкозы,
различные миелопролиферативные нарушения, лимфопролиферативные нарушения и
миелодиспластические синдромы.
- 30 Примеры видов рака в зависимости от поражаемых органов и частей тела включают без
ограничения рак молочной железы, шейки матки, яичников, толстой кишки, прямой
кишки (в том числе рак толстой и прямой кишки, т. е. колоректальный рак), легкого (в
том числе мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого,
крупноклеточный рак легкого и мезотелиому), эндокринной системы, кости,

надпочечников, тимуса, печени, желудочно-кишечного тракта (рак желудка), кишки, поджелудочной железы, костного мозга, гемобластозы (такие как лимфома, лейкоз, миелома или лимфонеоплазии), мочевого пузыря, мочевыводящих путей, почек, кожи, щитовидной железы, головного мозга, головы, шеи, предстательной железы и семенников. Предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака шейки матки, рака яичников, рака желудка, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака печени, рака головного мозга, нейроэндокринного рака, рака легкого, рака почки, рака мочевого пузыря, мезотелиомы, гемобластозов, видов меланомы и саркомы.

10

Термин "лечение" или "осуществление лечения", применяемый в данном документе в контексте осуществления лечения заболевания или нарушения, относится, как правило, к лечению и терапии либо человека, либо животного (например, в вариантах применения в ветеринарии), при которых достигают необходимого терапевтического эффекта, например, ингибирования прогрессирования заболевания или нарушения, и включает снижение темпа прогрессирования, остановку темпов прогрессирования на определенном уровне, облегчение симптомов заболевания или нарушения, ослабление заболевания или нарушения и излечение заболевания или нарушения. Лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактики) также является включенным.

15

Например, термином "лечение" охватывается применение для пациентов, у которых заболевание или нарушение еще не развилось, но которые подвержены риску развития заболевания или нарушения. Например, лечение включает профилактику рака, снижение частоты возникновения рака, облегчение симптомов рака и т. д.

20

Термин "терапевтически эффективное количество", применяемый в данном документе, относится к такому количеству соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащих соединение, которое является эффективным для получения некоторого необходимого терапевтического эффекта, соответствующего приемлемому соотношению польза/риск при введении в соответствии с необходимой схемой лечения.

25

Термин "фармацевтическая композиция" в данном документе определен, как означающий твердый или жидкий состав, содержащий по меньшей мере одно терапевтическое средство, подлежащее введению субъекту, например, млекопитающему или человеку, с одним или несколькими фармацевтически

30

приемлемыми вспомогательными веществами, для предупреждения или лечения конкретного заболевания или состояния, которое поражает млекопитающее.

5 Термин "фармацевтически приемлемый", применяемый в данном документе, относится к таким объектам как соединения и их соли, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в пределах обоснованного медицинского заключения, являются пригодными для контакта с тканями теплокровного животного, например, млекопитающего или человека, без избыточной токсичности или других осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

10 Соединения формулы (I) могут быть синтезированы с помощью приведенных ниже способов, способов, приводимых далее в экспериментальной части, или с помощью аналогичных способов. Предполагается, что схемы, описанные в данном документе, не представляют собой исчерпывающий перечень способов получения соединения формулы (I), а для синтеза соединения также можно применять дополнительные методики, известные квалифицированному химику.

15 Специалисту в области органического синтеза понятно, что оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретных применяемых реагирующих веществ или растворителей, однако такие условия могут быть определены с помощью рутинных процедур оптимизации. В некоторых случаях порядок осуществления следующих схем реакций и/или стадий реакций, может варьироваться для того, чтобы облегчить протекание реакции или избежать образования нежелательных побочных продуктов реакции. Кроме того, функциональные группы, присутствующие в различных положениях молекулы, должны быть совместимыми с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения на применение заместителей, которые являются совместимыми с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники и в таких случаях должны применяться альтернативные способы. Кроме того, в некоторых из реакций, упомянутых в данном документе, может быть необходимым или желательным защитить любые чувствительные группы в соединениях и предполагается, что такие защитные группы (PG), в необходимых случаях, присутствуют. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой, широко известной в уровне техники (для иллюстрации см. Greene T. W, Wuts P. G. M, "Protective Groups in Organic Synthesis", 5-e издание, издатель: John Wiley & Sons, 2014). Защитные группы можно удалять на

любой удобной стадии синтеза с применением общепринятых методик, хорошо известных в уровне техники, или их можно удалять на более поздних стадиях реакции или выделения продукта.

5 На общей последовательности реакций, приведенной ниже, сокращения A1, A2, B1, B2, B3, B4 и группы с обобщенной структурой R1a, R1b, R2a и R2b являются такими, как определено для формулы (I), если не указано иное. Другие сокращения, применяемые в данном документе, определены в явном виде, или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. Кроме того, специалисту в данной области техники будет
10 понятно, что указанная ниже общая последовательность реакций применима ко всем таутомерным формам, даже если изображена лишь одна таутомерная форма.

Необходимые исходные вещества для способов синтеза, описанных в данном документе, если они не являются коммерчески доступными, можно получать с
15 помощью процедур, которые описаны в научной литературе, или можно получать из коммерчески доступных соединений с применением адаптаций способов, представленных в научной литературе. Читателю рекомендуется дополнительно обратиться к March J., Smith M., "Advanced Organic Chemistry", 7-е издание, издатель: John Wiley & Sons, 2013, на предмет ознакомления с общим руководством по
20 реакционным условиям и реагентам.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты могут быть получены в соответствии с
25 указанной ниже общей последовательностью реакций, за которой, при необходимости, следуют манипуляции с заместителями, с получением нового конечного продукта. Такие манипуляции могут включать без ограничения реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования, замещения, сочетания, включая реакции сочетания, катализируемые переходными металлами, и реакции гидролиза, которые широко
30 известны специалистам в данной области;
удаление любых защитных групп;
образование фармацевтически приемлемой соли или
образование фармацевтически приемлемого сольвата или гидрата.

В общем, соединения формулы (I), где L представляет собой -NH-, могут быть получены с помощью реакции сочетания между соединением формулы (5) и соединением формулы (6), где E3 и E4 представляют собой уходящие группы, такие как хлор, имидазол, фенол, 4-нитрофенол, 2,2,2-трифторэтанол, метанол, этанол или 1-гидроксипирролидин-2,5-дион, с последующей внутримолекулярной циклизацией (схема 1).

Реакция сочетания и реакция циклизации могут осуществляться последовательно, но, как правило, они осуществляются одновременно, *in situ*. В зависимости от реакционной способности соединения формулы (6) могут использоваться разные условия реакции, которые квалифицированному химику будут вполне очевидны. Например, если соединение формулы (6) представляет собой фосген или, что чаще, аналогом фосгена (таким как бис(трихлорметил)карбонат или трихлорметилхлорформиат), реакцию, как правило, осуществляют в апротонных и инертных растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, тетрагидрофуран, этилацетат (более часто дихлорметан), в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, 4-(диметиламино)пиридин или *N,N*-диизопропилэтиламин. Реакции, как правило, проводят при температуре от -40°C до 50°C, в основном при 0°C.

Если соединение формулы (6) представляет собой 1,1'-карбонилдиимидазол (который перед проведением реакции может быть активирован путем метилирования), метилхлорформиат, фенилхлорформиат, 4-нитрофенилхлорформиат, 2,2,2-трифторэтилхлорформиат или *N,N'*-дисукцинимидилкарбонат, то реакцию можно осуществлять в присутствии или в отсутствие основания, такого как гидрид натрия, триэтиламин, пиридин (разбавленный или в чистом виде), 4-(диметиламино)пиридин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, тетрагидрофуран, этилацетат или *N,N*-диметилформамид. Реакции, как правило, проводят при температуре от -10°C до 150°C. Более часто соединения формулы (I) получают в результате реакции между соединением формулы (5) и 1,1'-карбонилдиимидазолом в *N,N*-диметилформамиде при температуре от 100°C до 120°C.

В качестве альтернативы, если соединение формулы (6) представляет собой диметилкарбонат, реакцию, как правило, проводят в апротонных растворителях, таких как *N,N*-диметилформамид или диметилсульфоксид, в присутствии неорганического основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия или органического

основания, такого как триэтиламин или пиридин. Реакции, как правило, проводят при температуре от -10°C до 120°C , причем чаще при комнатной температуре.

Соединения формулы (5), как правило, получают в результате реакции конденсации соединения формулы (4) с солью гидросиламина (как правило, гидрохлорида гидросиламина). Реакцию, как правило, осуществляют в спиртовых растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол или *трет*-бутанол (более часто изопропанол), в присутствии или в отсутствие неорганического основания, такого как карбонат натрия или, более часто, бикарбонат натрия, или в присутствии или в отсутствие органического основания, такого как *трет*-бутоксид натрия, триэтиламин, пиридин или подобного им, при температуре, находящейся в диапазоне от 20°C до 90°C .

Соединения формулы (4) могут быть получены из соединения формулы (2), где E1 представляет собой галоген или уходящую группу, такую как трифлат, и соединения формулы (3), где E2 представляет собой аминогруппу, посредством реакции сочетания, катализируемой переходным металлом. Типичные катализаторы включают ацетат палладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) или подобные. Реакцию, как правило, осуществляют при температуре от 0°C до 150°C , более часто от 80°C до 110°C . Обычно реакцию проводят в присутствии лиганда, такого как ди-*трет*-бутил-[3,6-диметокси-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, ди-*трет*-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен или т. п., и основания, такого как *трет*-бутилат натрия, карбонат цезия, карбонат калия, более часто карбонат цезия, в самых различных инертных растворителях, таких как толуол, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, вода и ацетонитрил, или в смеси растворителей, чаще в диоксане.

В качестве альтернативы, соединения формулы (4) могут быть получены из соединения формулы (2), где E1 представляет собой аминогруппу, и соединения формулы (3), где E2 представляет собой бороновую кислоту, посредством реакции сочетания Чана-Лама. Реакцию сочетания Чана-Лама осуществляют, как правило, в присутствии катализатора на основе меди(II), такого как ацетат меди(II) и в атмосфере кислорода. Реакцию можно осуществлять в инертном органическом растворителе, таком дихлорметан, хлороформ или тетрагидрофуран (более часто дихлорметан), в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин или подобного им (более часто, триэтиламина), при

температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до 70°C (как правило, при комнатной температуре).

Соединения формулы (2) и соединения формулы (3) могут быть получены из коммерческих источников, или их получают, следуя процедурам, описанным в литературе, или с помощью процедур, известных специалистам в данной области техники.

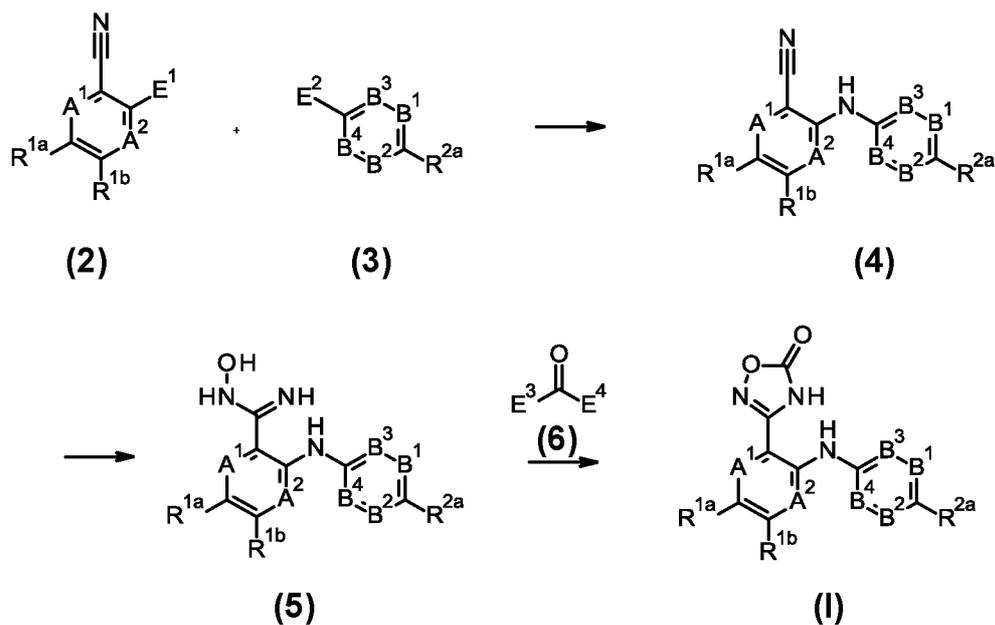


Схема 1

10

В качестве альтернативы, соединения формулы (I), где L представляет собой -NH-, могут быть получены с помощью реакции нуклеофильного ароматического замещения соединения формулы (8), где E¹ представляет собой галоген или уходящую группу, такую как трифлат, и соединения формулы (3), где E² представляет собой аминогруппу (схема 2).

15

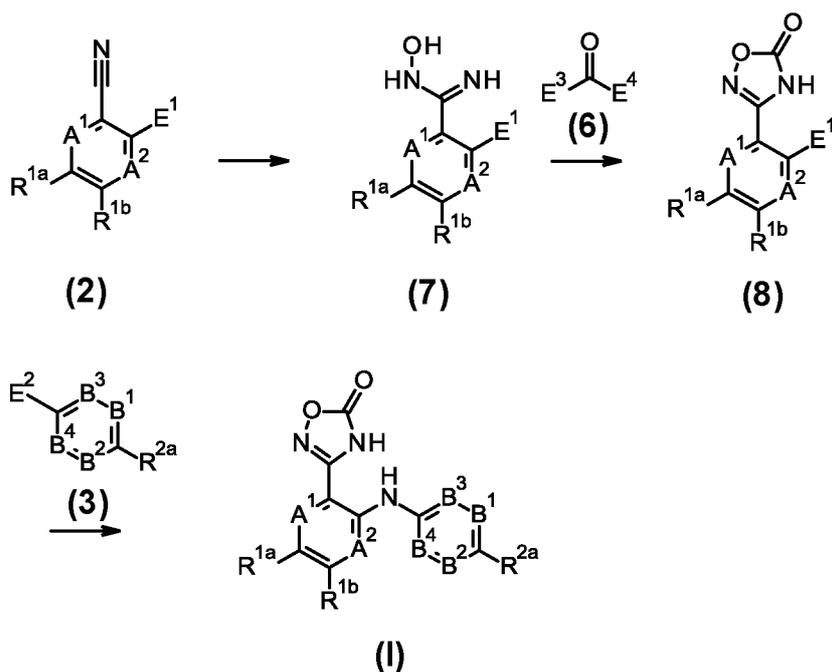
Нуклеофильное ароматическое замещение может быть осуществлено в самых различных растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид или тетрагидрофуран, и в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, или неорганического основания, такого как гидроксид натрия, бикарбонат калия или бикарбонат натрия. Реакции, как правило, проводят при температуре от 50°C до 150°C, с применением классических нагревательных устройств или микроволнового

20

устройства. Чаще реакцию проводят в изопропанол при температуре в 130°C, с применением микроволнового устройства.

Соединения формулы (8) могут быть получены из соединения формулы (6), где E3 и E4 представляют собой уходящие группы, такие как хлор, имидазол, фенол, 4-нитрофенол, 2,2,2-трифторэтанол, метанол, этанол или 1-гидроксипирролидин-2,5-дион, и соединения формулы (7) с применением условий реакции, подобных тем, что были описаны ранее на схеме 1 для соединения формулы (1).

Соединения формулы (7), как правило, получают в результате реакции конденсации соединения формулы (2) с солью гидросиламина (как правило, гидрохлорида гидросиламина) с применением условий реакции, подобных тем, что были описаны ранее на схеме 1 для соединения формулы (5).



15

Схема 2

Ряд публикаций цитируется в данном документе для того, чтобы более полно описать и раскрыть настоящее изобретение и уровень техники, к которому относится настоящее изобретение. Каждый из источников данного документа включен посредством ссылки во всей своей полноте в настоящее раскрытие в той же степени, как если бы каждая

20

отдельная ссылка конкретно и индивидуально указывалась для включения посредством ссылки.

5 В следующих примерах описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, служащие для более подробной иллюстрации настоящего изобретения, и, как будет понятно специалисту в данной области техники, их не следует толковать как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение.

Описание фигур

10 Фиг. 1

На фигуре 1 показан результат эксперимента, в котором сравниваются дозозависимая эффективность и переносимость для соединения из примера 2 по сравнению с контролем со средой-носителем у мышей, несущих клетки мезотелиомы NCI-N226/плоскоклеточного рака легкого.

15 Соединение из примера 2 вводили перорально ежедневно в дозе 50, 125 или 250 мг/кг, соответственно. На верхней панели (фигура 1A) показаны средние значения объема опухоли и на нижней панели (фигура 1B) показаны средние значения изменения веса тела. Точки данных представляют собой среднее значение +/- SEM (n=8 животных). Статистические анализы результатов проводили с применением однофакторного
20 ANOVA (тест Тьюки).

Фиг. 2

На фигуре 2 изображены эффекты обработки с помощью соединения из примера 2 в отношении TEAD-зависимого маркера PD CTGF.

25 Животных обрабатывали соединением из примера 2 в дозе 250 мг/кг перорально ежедневно в течение 8 дней и выделяли опухоли как из групп, обработанных с помощью среды-носителя, так и групп, обработанных соединением из примера 2, через 3 часа после получения последней дозы. Получали и оценивали РНК и экстракты белков из опухолей. На нижней панели (фигура 2A) показаны уровни mRNA CTGF,
30 которые нормализовали по актину, в соответствующих опухолях животных. Точки данных показывают относительное количество mRNA CTGF, причем каждая точка представляет собой отдельную опухоль. Линия проведена по медиане. На нижней панели (фигура 2B) изображены общие уровни белка CTGF у мышей, обработанных с

помощью среды-носителя и соединения, причем каждая линия представляет собой отдельную опухоль. GAPDH применяли в качестве контроля загрузки.

Фиг. 3

- 5 На фигуре 3 изображены эффекты обработки с помощью соединения из примера 11 в отношении TEAD-зависимого маркера PD CTGF.
- Животных обрабатывали соединением из примера 11 при дозе 250 мг/кг перорально ежедневно в течение 5 дней и выделяли опухоли как из групп со средой-носителем, так и обработанных групп, через 3 часа после получения последней дозы. Получали и
- 10 оценивали РНК и экстракты белков из опухолей. На нижней панели (фигура 3А) показаны уровни mRNA CTGF, которые нормализовали по актину, в соответствующих опухолях животных. Точки данных показывают относительное количество mRNA CTGF, причем каждая точка представляет собой отдельную опухоль. Линия проведена по медиане. На нижней панели (фигура 3В) изображены общие уровни белка CTGF у
- 15 мышей, обработанных с помощью среды-носителя и соединения, причем каждая линия представляет собой отдельную опухоль. GAPDH применяли в качестве контроля загрузки.

Примеры

20 **Получение примеров**

- Все реагенты и растворители, как правило, применяли в том состоянии, в котором они были поставлены от коммерческого поставщика;
- реакции проводили установленным образом с безводными растворителями в хорошо просушенной стеклянной посуде в атмосфере азота, если не указано иное;
- 25 испарения осуществляли с помощью роторного испарителя при пониженном давлении, а процедуры выделения осуществляли после удаления остаточных твердых веществ путем фильтрования;
- все значения температуры представлены в градусах Цельсия (°C) и представляют собой приблизительные значения температуры; если не указано иное, операции
- 30 осуществляют при комнатной температуре (к. т.), которая, как правило, находится в диапазоне 18°C-25°C;
- для очистки соединений применяли колоночную хроматографию (по флэш-процедуре) и осуществляли ее с применением силикагеля Merck 60 (70-230 меш ASTM), если не указано иное;

классическую флэш-хроматографию зачастую заменяют автоматизированными системами. Это не меняет процесс разделения *per se*. Специалист в данной области техники сможет заменить классический способ флэш-хроматографии автоматизированным и наоборот. Типичные автоматизированные системы можно применять в том виде, в котором они предоставляются, например, Büchi или Isco (combiflash);

зачастую реакционная смесь может быть разделена с помощью препаративной HPLC, с использованием в качестве системы элюентов воды и ацетонитрила, если не указано иное. Специалист в данной области техники найдет подходящие условия для каждого разделения; в некоторых случаях соединения после очистки выделяют в форме соответствующей соли трифторуксусной (TFA) кислоты (*1) или соответствующей соли муравьиной кислоты (*2); такие соединения соответственным образом обозначены;

реакции, требующие более высокой температуры, обычно осуществляют с применением классических нагревательных приборов; однако их также можно осуществлять с применением микроволнового устройства (CEM Explorer) при мощности 250 Вт, если не указано иное;

реакции гидрирования или гидрогенолиза можно осуществлять с применением газообразного водорода в баллонах или с применением аппаратной системы Парра или другого подходящего оборудования для гидрирования;

концентрирование растворов и высушивание твердых веществ осуществляют при пониженном давлении, если не указано иное;

в целом, за ходом реакций следили с помощью TLC, HPLC или LC/MS, и значения времени реакции приведены лишь для иллюстрации; выходы приведены лишь для иллюстрации и не обязательно являются максимально достижимыми;

структура конечных продуктов согласно настоящему изобретению в целом подтверждена методиками ЯМР и масс-спектрометрии.

Протонные ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker, работающем при 400 МГц. Химические сдвиги (δ) приведены в ppm относительно Me_4Si в качестве внутреннего стандарта, а константы взаимодействия в ЯМР (значения J) выражены в герцах (Гц). Каждый пик обозначен как широкий синглет (br), синглет (s), дублет (d), триплет (t), квадруплет (q), дублет дублетов (dd), триплет дублетов (td) или мультиплет (m). Масс-спектры получали с помощью масс-спектрометра q-ToF Ultima (Waters AG

или Thermo Scientific MSQ Plus) в режиме ионизации электрораспылением с детектированием положительно или отрицательно заряженных ионов (ESI). Система оборудована стандартным интерфейсом Lockspray; каждое промежуточное вещество очищали до стандартного значения, требуемого для последующей стадии, и характеризовали достаточно подробно, чтобы подтвердить правильность определенной структуры; аналитическую и препаративную HPLC на нехиральных фазах осуществляли с применением колонок на основе RP-C18;

10 могут применяться следующие сокращения(в качестве исчерпывающего списка стандартных сокращений также можно сослаться на "The Journal of Organic Chemistry Guidelines for Authors", 2017):

	Ac	Ацетил
	ACN	Ацетонитрил
15	(BOC) ₂ O	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
	BOC	<i>трет</i> -Бутоксикарбонильная группа
	BTC	Бис(трихлорметил)карбонат
	Кат. №	Каталожный номер
	CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ
20	CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
	DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	DCE	1,2-Дихлорэтан
	DCM	Дихлорметан
	DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
25	DMAP	4-Диметиламинопиридин
	DMC	Диметилкарбонат
	DMF	Диметилформамид
	DMSO	Диметилсульфоксид
	DMSO-d ₆	Дейтерированный диметилсульфоксид
30	DPPF	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EA	Этилацетат
	ELSD	Испарительный детектор светорассеяния
	EtOH	Этанол
	Пр.	Пример

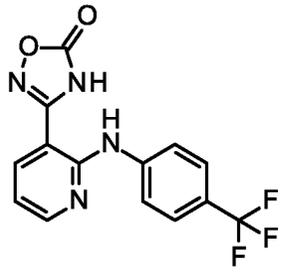
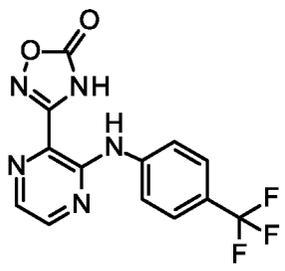
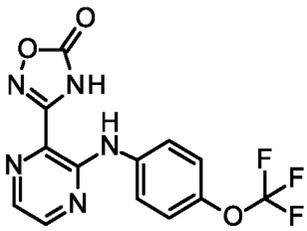
	NATU	2-(7-Аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
	<i>c</i> -Hex	Циклогексан
	<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Гексан
5	<i>i</i> -PrOH	Изопропанол
	LAN	Алюмогидрид лития
	LC/MS	Жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
	Me ₄ Si	Тетраметилсилан
10	MCI	Гель Mitsubishi с высокопористым полимером для колоночной хроматографии с обращенной фазой
	MeOH	Метанол
	MsCl	Метансульфонилхлорид
	н. т.	Не тестировали
	PBS	Фосфатно-солевой буферный раствор
15	ПЦР	Полимеразная цепная реакция
	Pd(PPh ₃) ₄	Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
	Pd(OAc) ₂	Ацетат палладия(II)
	PE	Петролейный эфир
	Pd ₂ dba ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
20	п/о	Перорально
	Pу	Пиридин
	ежедн.	Ежедневно
	РНК	Рибонуклеиновая кислота
	SEM	Стандартная ошибка среднего для измерения
25	TBS	<i>трет</i> -Бутилдиметилсилил
	<i>t</i> -BuBrettPhos	2-(Ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил- 1,1'-бифенил
	<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -Бутанол
	TEA	Триэтиламин
30	TEMPO	2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-1-оксил
	TFAA	Трифторуксусный ангидрид
	THF	Тетрагидрофуран
	Tol	Толуол
	Вт	Ватт

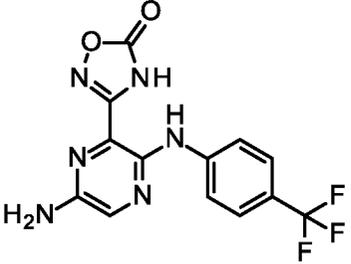
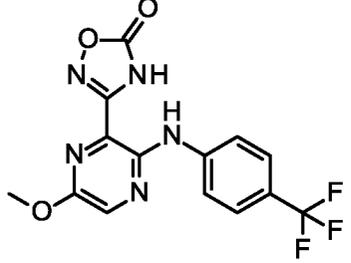
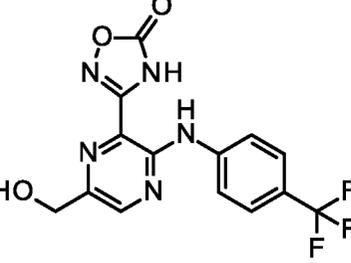
XantPhos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
X-Phos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

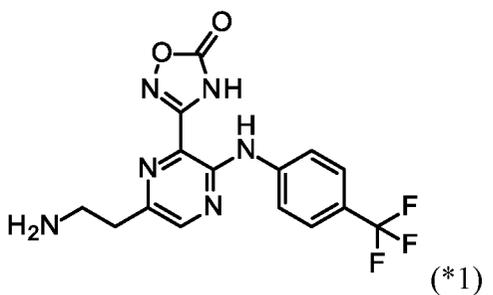
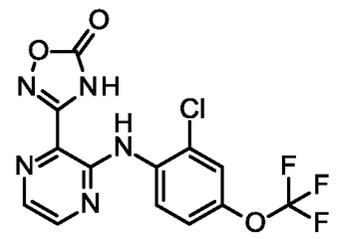
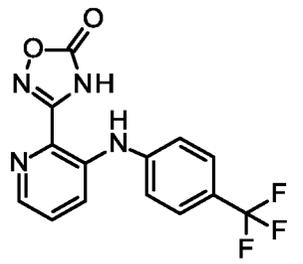
Следующие примеры относятся к соединениям формулы (I), указанным в таблице 1.

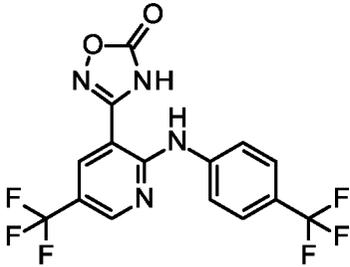
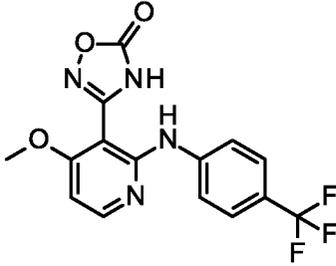
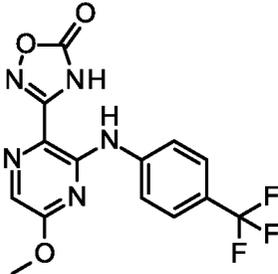
- 5 Примеры, перечисленные в следующей таблице, можно получать с применением вышеописанных процедур, а подробная методика синтеза подробно описана ниже. Номера примеров, используемые в крайнем левом столбце, в тексте заявки применяют для идентификации соответствующих соединений.

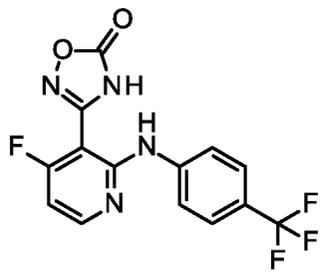
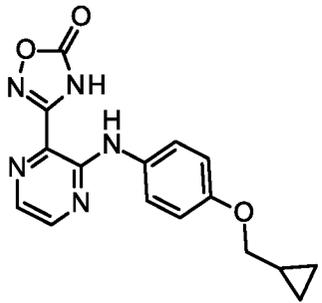
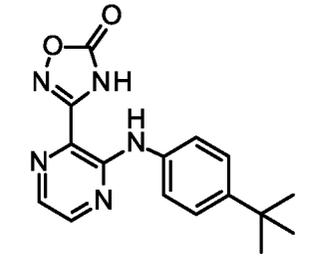
Таблица 1. Соединения, приведенные в качестве примера

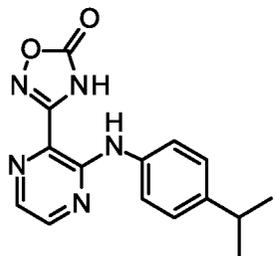
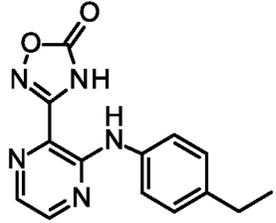
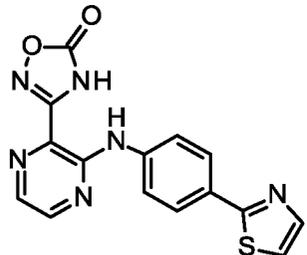
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/заряд (+ESI)
1		1	-	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,09 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8 Гц, 1H).	323,1 [M+H] ⁺
2		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,40 (br, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H).	324,1 [M+H] ⁺
3		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,69 (br, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H).	340,1 [M+H] ⁺

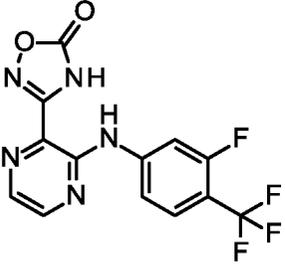
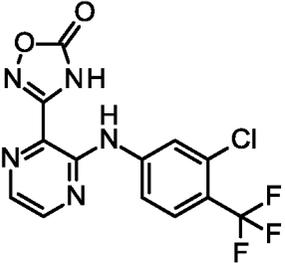
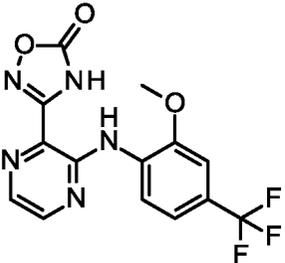
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
4		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,96 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 6,18 (s, 2H).	339,2 [M+H] ⁺
5		1	Пр. 1 (стадия 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,17 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H).	354,1 [M+H] ⁺
6		1	Пр. 1 (стадия 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,27 (br, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 5,47 (br, 1H), 4,64 (s, 2H).	354,1 [M+H] ⁺

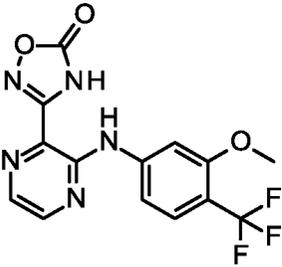
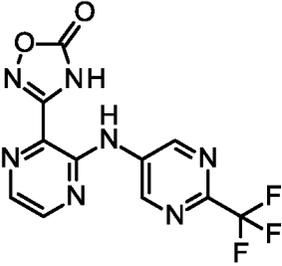
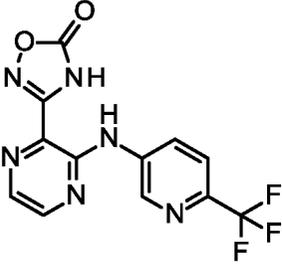
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/заряд (+ESI)
7		1	Пр. 1 (стадия 2), пр. 2 (стадия 3), пр. 5 (стадия 6)	DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O: 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3,31 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,07 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H).	367,2 [M+H] ⁺
8		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,44 (br, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,33 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,8 и 8,8 Гц, 1H).	374,1, 376,0 [M+H] ⁺
9		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,06 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H).	323,2 [M+H] ⁺

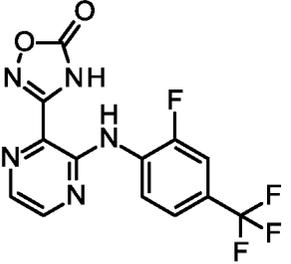
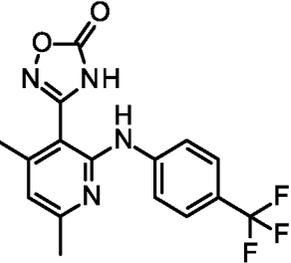
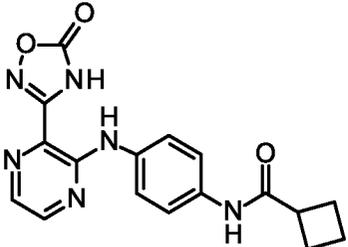
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
10		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,21 (br, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H).	391,1 [M+H] ⁺
11		1	Пр. 1 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,38 (br, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H).	353,1 [M+H] ⁺
12		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 9 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,16 (br, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H).	354,1 [M+H] ⁺

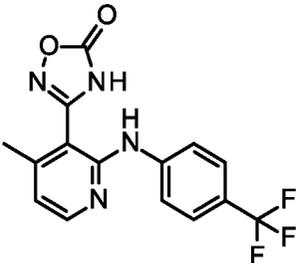
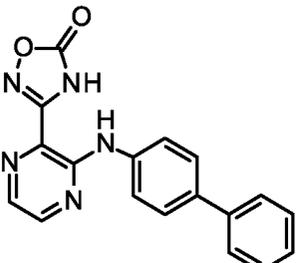
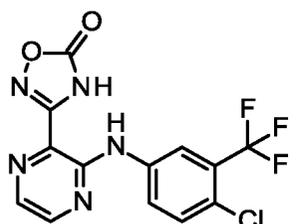
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
13		1	Пр. 1 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,81 (br, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Гц, 1H).	341,1 [M+H] ⁺
14		2	Пр. 1 (стадия 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,29 (br, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 3,80 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H).	326,1 [M+H] ⁺
15		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (br, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 1,29 (s, 9H).	312,2 [M+H] ⁺

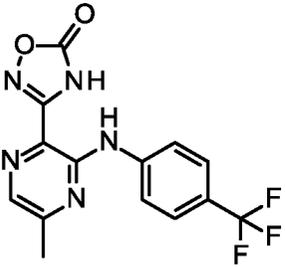
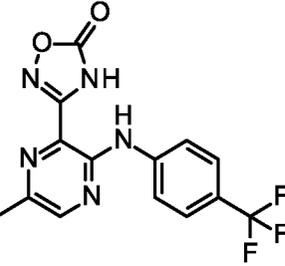
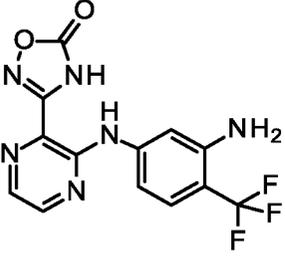
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
16		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H).	298,2 [M+H] ⁺
17		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,33 (br, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,59 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).	284,1 [M+H] ⁺
18		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,39 (br, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H).	339,2 [M+H] ⁺

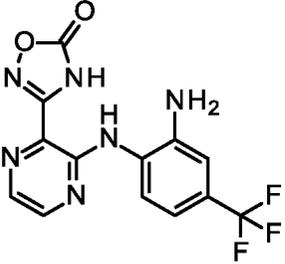
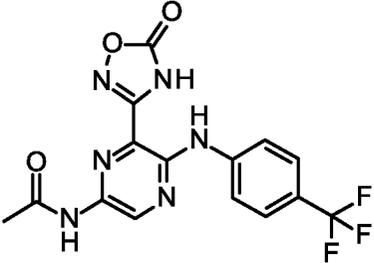
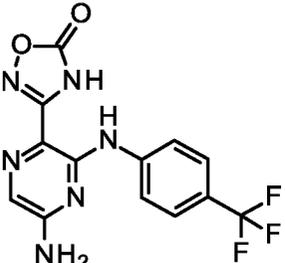
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
19		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,42 (br, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H).	342,1 [M+H] ⁺
20		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,42 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H).	358,1, 360,1 [M+H] ⁺
21		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,38 (br, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 4,01 (s, 3H).	354,1 [M+H] ⁺

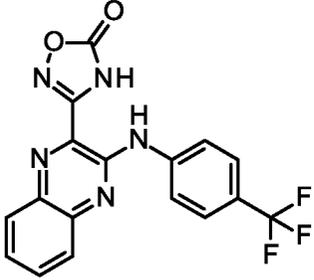
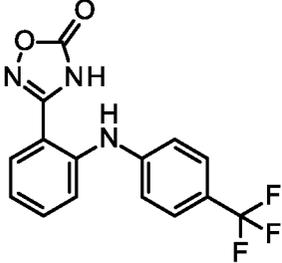
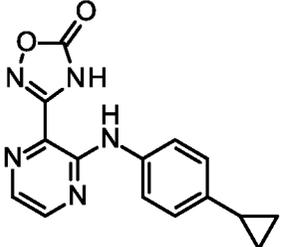
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
22		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,40 (br, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H).	354,1 [M+H] ⁺
23		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,45 (br, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,37 (s, 2H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H).	326,1 [M+H] ⁺
24		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,42 (br, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).	325,1 [M+H] ⁺

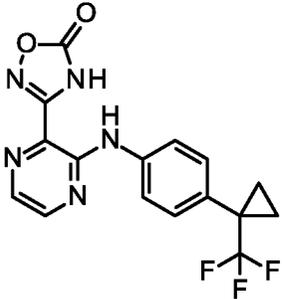
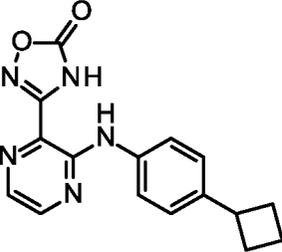
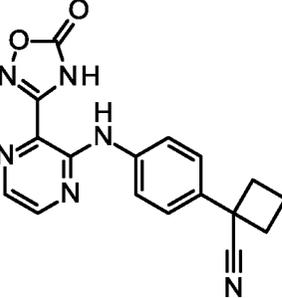
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
25		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,48 (br, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H).	342,1 [M+H] ⁺
26		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,46 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	351,2 [M+H] ⁺
27		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (br, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 4H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H).	353,2 [M+H] ⁺

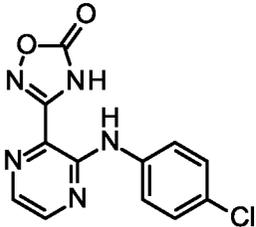
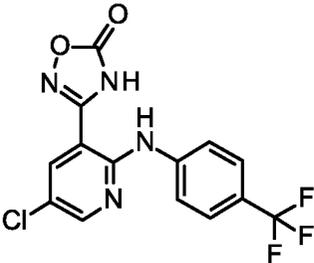
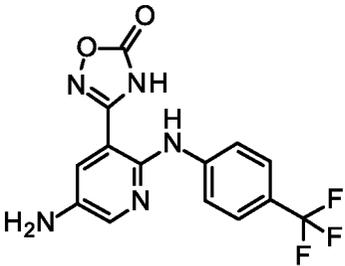
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
28		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 26 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,52 (br, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H).	337,2 [M+H] ⁺
29		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,39 (br, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,72-7,65 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H).	332,2 [M+H] ⁺
30		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,38 (br, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).	358,1, 360,1 [M+H] ⁺

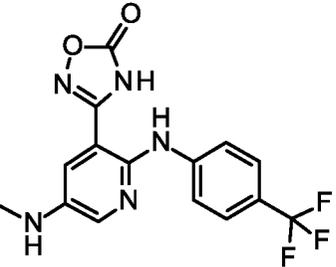
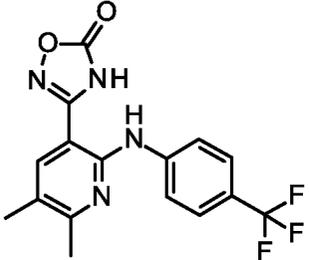
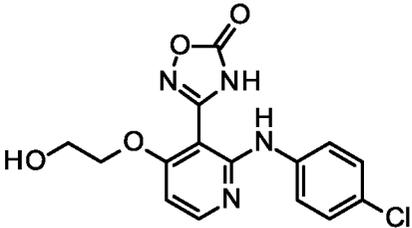
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
31		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (br, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H).	338,1 [M+H] ⁺
32		1	Пр. 31 (стадия 1 - 7)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,22 (br, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H).	338,3 [M+H] ⁺
33		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,36 (br, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (br, 1H).	339,1 [M+H] ⁺

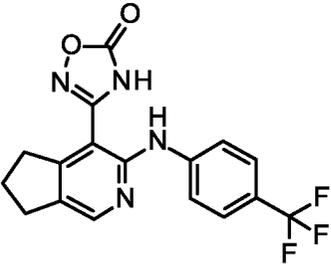
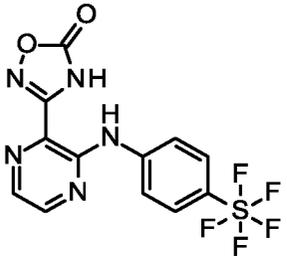
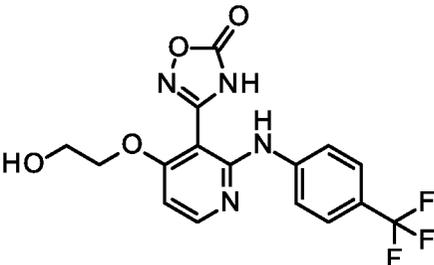
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
34		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3) и пр. 33 (стадия 4)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,31 (br, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,41 (br, 1H).	339,0 [M+H] ⁺
35		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 2 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,18 (br, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H).	381,1 [M+H] ⁺
36		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 4 (стадия 5)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,79 (br, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 2H).	339,1 [M+H] ⁺

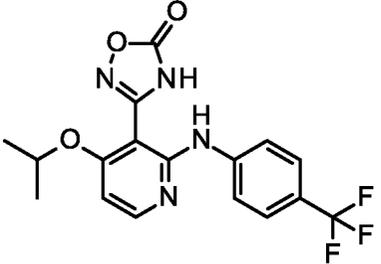
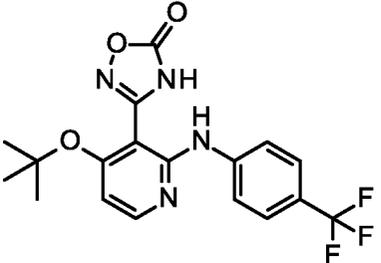
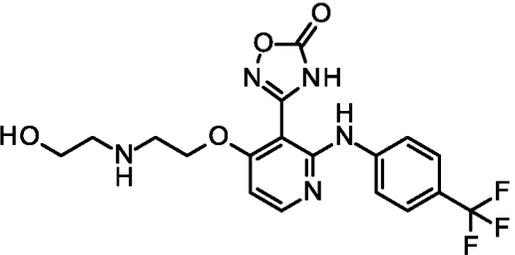
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
37		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 36 (стадия 5)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,58 (br, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H).	374,1 [M+H] ⁺
38		1	Пр. 5 (стадия 1), пр. 1 (стадия 2 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 3H).	319,6 [M-H] ⁻
39		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 2 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H).	296,1 [M+H] ⁺

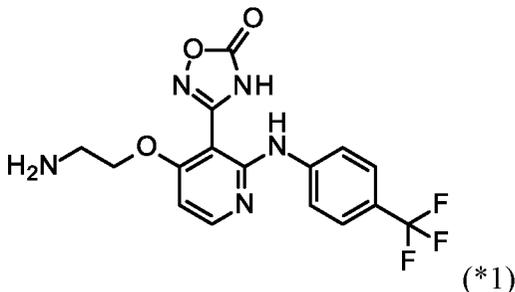
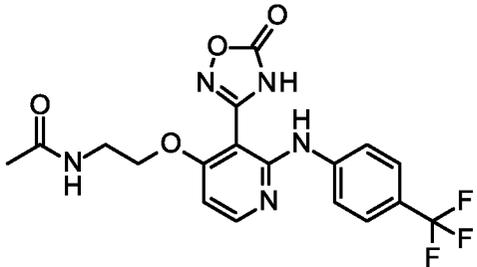
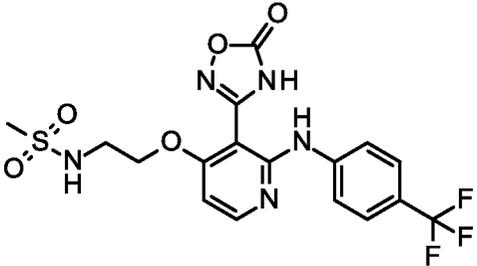
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/заряд (+ESI)
40		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).	364,3 [M+H] ⁺
41		2	Пр. 14 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,32 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H).	310,2 [M+H] ⁺
42		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,36 (br, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,76-2,55 (m, 4H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H).	335,3 [M+H] ⁺

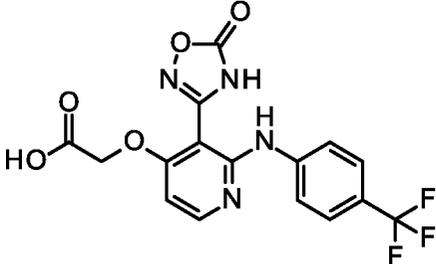
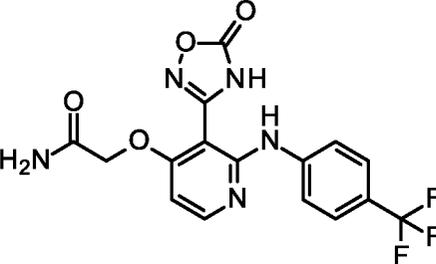
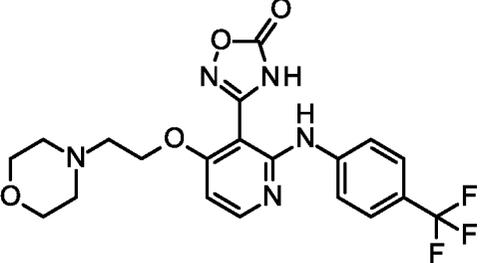
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
43		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,36 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H).	290,2, 292,2 [M+H] ⁺
44		1	Пр. 1 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,09 (br, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H).	357,2, 359,2 [M+H] ⁺
45		1	Пр. 1 (стадия 2 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O: 7,91 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H).	338,2 [M+H] ⁺

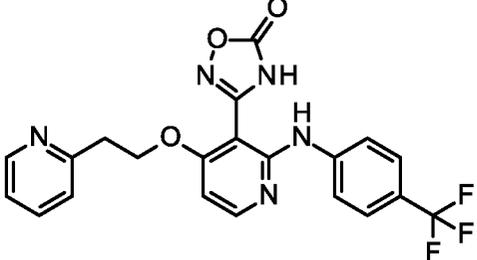
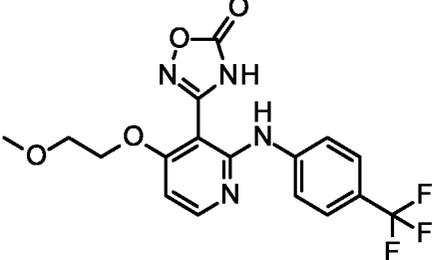
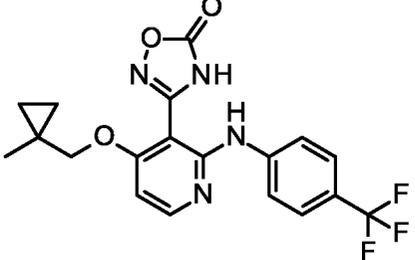
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/заряд (+ESI)
46		1	Пр. 36 (стадия 1), пр. 1 (стадия 2 - 3), пр. 5 (стадия 6)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,97 (br, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 5,83 (br, 1H), 2,72 (s, 3H).	352,3 [M+H] ⁺
47		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 18 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,97 (br, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	351,2 [M+H] ⁺
48		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 36 (стадия 1), пр. 5 (стадия 6), пр. 26 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,19 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 5,53 (br, 1H), 4,17 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H).	349,2, 351,2 [M+H] ⁺

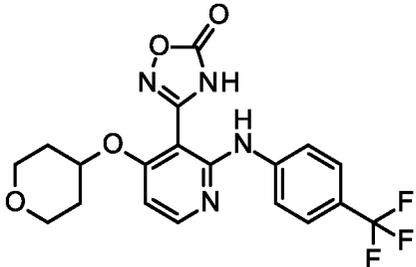
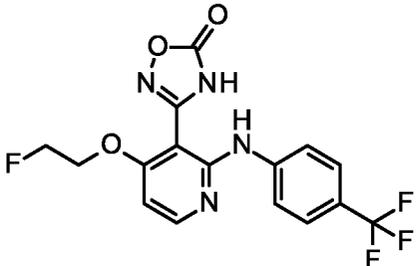
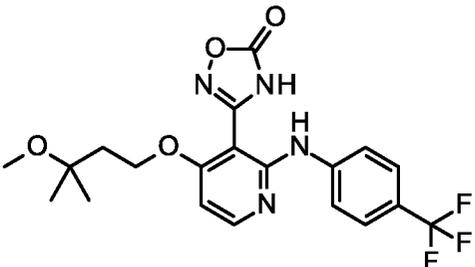
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
49		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 26 (стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,07-2,01 (m, 2H).	363,2 [M+H] ⁺
50		1	Пр. 1 (стадия 1 - 2), пр. 36 (стадия 5)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,41 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,90-7,86 (m, 4H).	382,3 [M+H] ⁺
51		1	Пр. 48 (стадия 1 - 6)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,25 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 5,25 (br, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H).	383,1 [M+H] ⁺

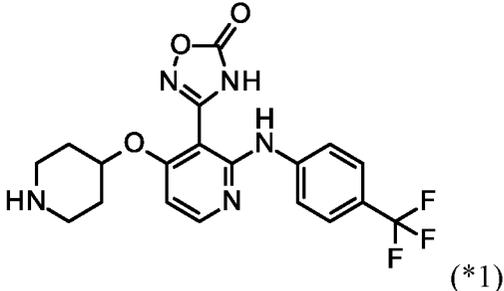
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
52		1	Пр. 1 (стадия 2), пр. 26, стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 6H).	381,1 [M+H] ⁺
53			Пр. 1 (стадия 2), пр. 26, стадия 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,31 (s, 1H), 8,86 (br, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).	395,2 [M+H] ⁺
54	 <p>(*1)</p>	1	Пр. 51	DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O: 8,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,43 (t, <i>J</i> = 4,4 Гц, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,41 (t, <i>J</i> = 4,4 Гц, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H).	426,1 [M+H] ⁺

Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/заряд (+ESI)
55	 <p>(*1)</p>	1	Пр. 54 (стадия 1)	DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O: 8,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,32 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 3,24 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H).	382,0 [M+H] ⁺
56		1	Пр. 55	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,22 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,03 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 1,81 (s, 3H).	424,1 [M+H] ⁺
57		1	Пр. 55, пр. 56 (стадия 1)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,19 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,91 (s, 3H).	460,2 [M+H] ⁺

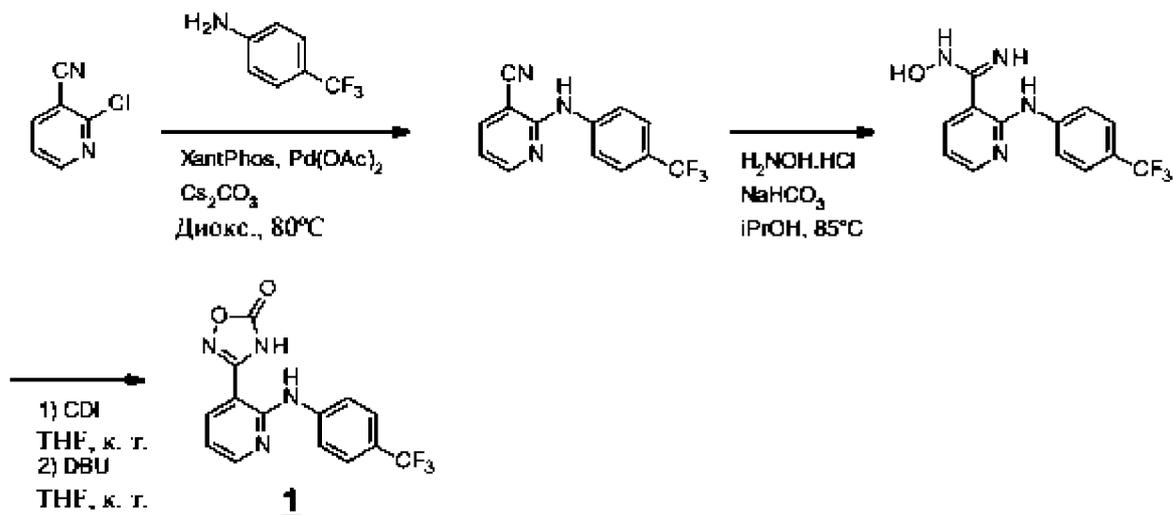
Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
58		1	Пр. 51	DMSO- <i>d</i> ₆ : 13,36 (br, 1H), 12,64 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H).	397,1 [M+H] ⁺
59		1	Пр. 58	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,48 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H).	396,2 [M+H] ⁺
60	 (*1)	1	Пр. 1 (стадия 1)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,42 (br, 1H), 10,13 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4,54 (t, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 4,04-3,66 (m, 4H), 3,60 (t, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 3,46-3,18 (m, 4H).	452,3 [M+H] ⁺

Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
61		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,98 (br, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,58 (ddd, <i>J</i> = 5,0, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,78 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,42-7,26 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,24 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H).	444,2 [M+H] ⁺
62		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,34 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).	397,1 [M+H] ⁺
63		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,37 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,47-0,31 (m, 2H).	407,1 [M+H] ⁺

Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
64		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H).	423,1 [M+H] ⁺
65		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,41 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H).	385,0 [M+H] ⁺
66		1	Пр. 60 (стадия 1 - 3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,29 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,21 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,92 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,15 (s, 6H).	439,3 [M+H] ⁺

Пр.	Формула	Ссылка на схему	Ссылка на получение	¹ H-ЯМР (400 МГц), δ ppm	MS, масса/ заряд (+ESI)
67		1	Пр. 60 (стадия 1 - 2)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 12,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (br, 1H), 8,45 (br, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H).	422,1 [M+H] ⁺

Получение примера 1: 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение 2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила**

К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-циано-пиридина (200 мг, 1,43 ммоль) и 4-(трифторметил)анилина (0,18 мл, 1,43 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли Cs₂CO₃ (940 мг, 2,86 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (87 мг, 0,143 ммоль) и Pd(OAc)₂ (33 мг, 0,143 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и энергично перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения смесь фильтровали через слой из Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью EA. Объединенный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; *c*-Hex:EA; от 1:0 до 1:1; об./об.) с получением 2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (300 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 264,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение *N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина

20 К перемешиваемой суспензии гидрохлорида гидроксиламина (86 мг, 1,23 ммоль) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли NaHCO₃ (153 мг, 1,80 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрил (200 мг, 0,72 ммоль) и смесь нагревали до 85°C. После перемешивания в течение 1 ч. смесь разделяли между EA и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого

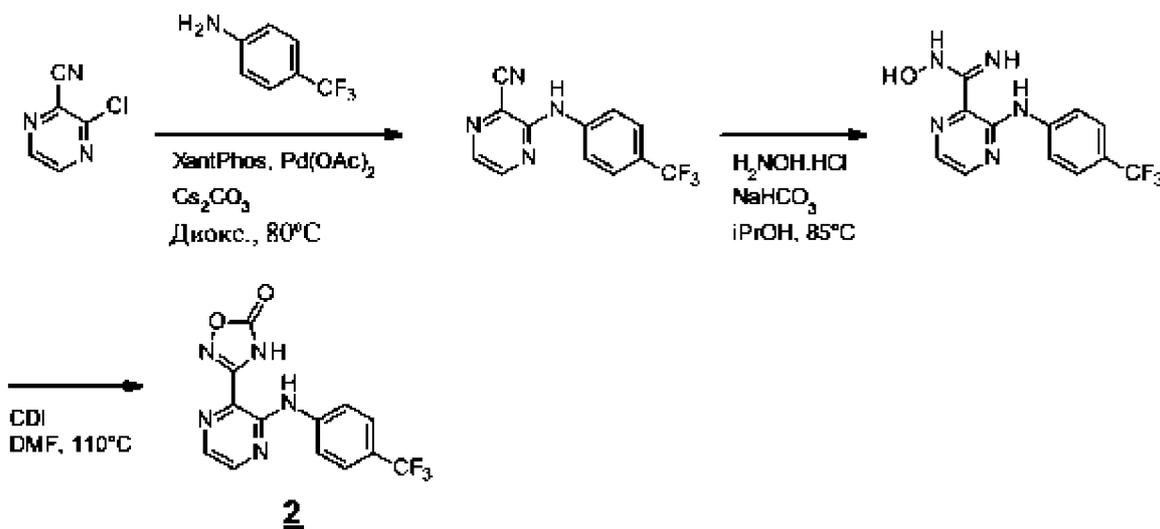
состояния с получением *N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина (216 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 297,2 [M+H]⁺.

5 **Стадия 3. Получение 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она**

К перемешиваемому раствору *N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина (50 мг, 0,16 ммоль) в сухом THF (2 мл) добавляли CDI (34 мг, 0,20 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. и затем
10 обрабатывали с помощью DBU (0,035 мл, 0,24 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч. раствор концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в EA и раствор промывали с помощью 10% раствора лимонной кислоты в воде и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в хлороформе и суспензию фильтровали и промывали хлороформа. Твердое вещество
15 высушивали под глубоким вакуумом с получением 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (40 мг) в виде белого порошка.

Получение примера 2: 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



Стадия 1. Получение 3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-хлорпиазин-2-карбонитрила и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходных материалов и после
25 очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 6:1; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 264,9 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,89 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H).

5 **Стадия 2. Получение *N*-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением в качестве исходного материала 3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбонитрила.

10 MS масса/заряд (+ESI): 298,5 [M+H]⁺.

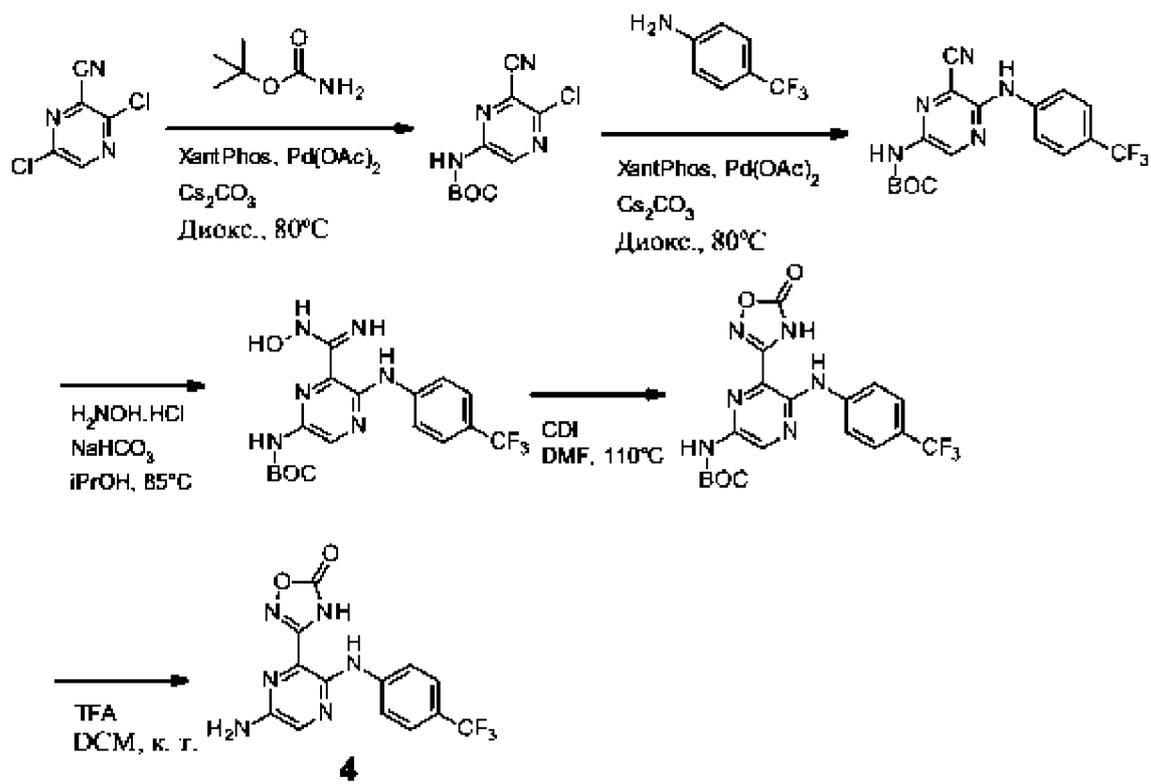
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,26 (s, 2H).

15 **Стадия 3. Получение 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она**

К раствору CDI (601 мг, 3,63 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли *N*-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидин (400 мг, 1,21 ммоль). Раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем раствор подвергали очистке с помощью препаративной HPLC с получением 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (85 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

20

Получение примера 4: 3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение *tert*-бутил-*N*-(5-хлор-6-цианопиразин-2-ил)карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3,6-дихлорпиразин-2-карбонитрила и *tert*-бутилкарбамата в качестве исходных материалов и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; от 1:0 до 4:1; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 253,1, 255,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 10,88 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

15 **Стадия 2. Получение *tert*-бутил-*N*-[6-циано-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением *tert*-бутил-*N*-(5-хлор-6-циано-пиразин-2-ил)карбамата и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходных материалов и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель;

20 PE:EA; от 1:0 до 3:1; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 380,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H).

5 **Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[6-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата**

10 Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *трет*-бутил-*N*-[6-циано-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 413,1 [M+H]⁺.

15 **Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата**

15 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 2 (стадия 3) с применением *трет*-бутил-*N*-[6-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; DCM:MeOH; от 1:0 до 9:1; об./об.).

20 MS масса/заряд (+ESI): 439,1 [M+H]⁺.

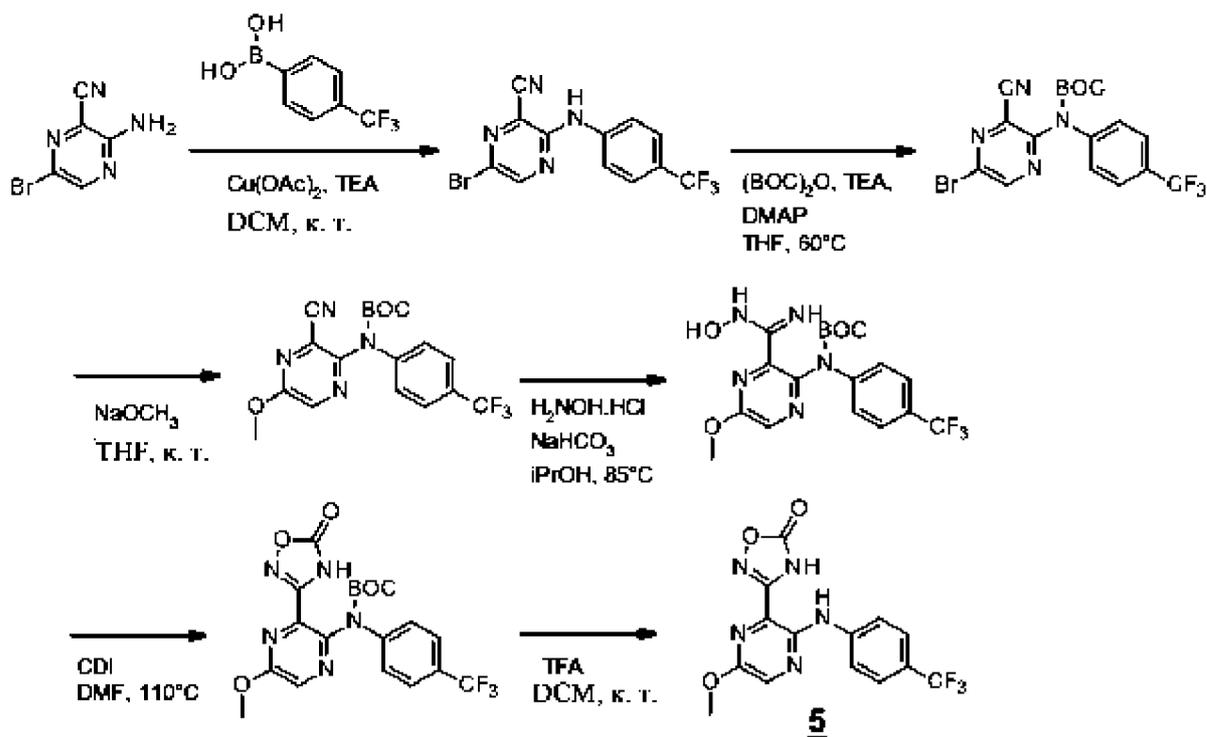
Стадия 5. Получение 3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

25 К раствору *трет*-бутил-*N*-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-

(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата (30 мг, 0,065 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,24 мл, 3,25 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (15 мг) в виде желтого твердого вещества.

30

Получение примера 5: 3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 Стадия 1. Получение 6-бром-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила

В атмосфере воздуха из окружающей среды к раствору 3-амино-6-бромпиазин-2-карбонитрила (1000 мг; 4,87 ммоль) и 4-(трифторметил)бензолбороновой кислоты (1889 мг; 9,75 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли моногидрат ацетата меди (II) (1986 мг; 9,75 ммоль) и TEA (2,05 мл; 14,62 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 12 ч.

10 Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 4:1; об./об.) с получением 6-бром-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила (700 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 343,1, 345,1 [M+H]⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-*N*-(5-бром-3-цианопиазин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

20 К раствору 6-бром-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила (200 мг, 0,52 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DMAP (13 мг, 0,10 ммоль), TEA (0,15 мл,

1,05 ммоль) и $(\text{BOC})_2\text{O}$ (180 мг, 0,79 ммоль). Раствор нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; от 1:0 до 4:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-(5-бром-3-цианопиразин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (200 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.
 MS масса/заряд (+ESI): 443,0, 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,54 (s, 9H).

10 **Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-(3-циано-5-метоксипиразин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

К раствору *трет*-бутил-*N*-(5-бром-3-цианопиразин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (100 мг, 0,21 ммоль) в THF (3 мл) добавляли метоксид натрия (43 мг, 0,24 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 ч. Реакцию деактивировали путем осторожного добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 мл). Продукт экстрагировали с помощью ЕА (10 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; от 1:0 до 4:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-(3-циано-5-метоксипиразин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (50 мг) в виде светло-желтого масла.
 MS масса/заряд (+ESI): 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

25 **Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-метоксипиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *трет*-бутил-*N*-(3-циано-5-метоксипиразин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала.
 MS масса/заряд (+ESI): 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

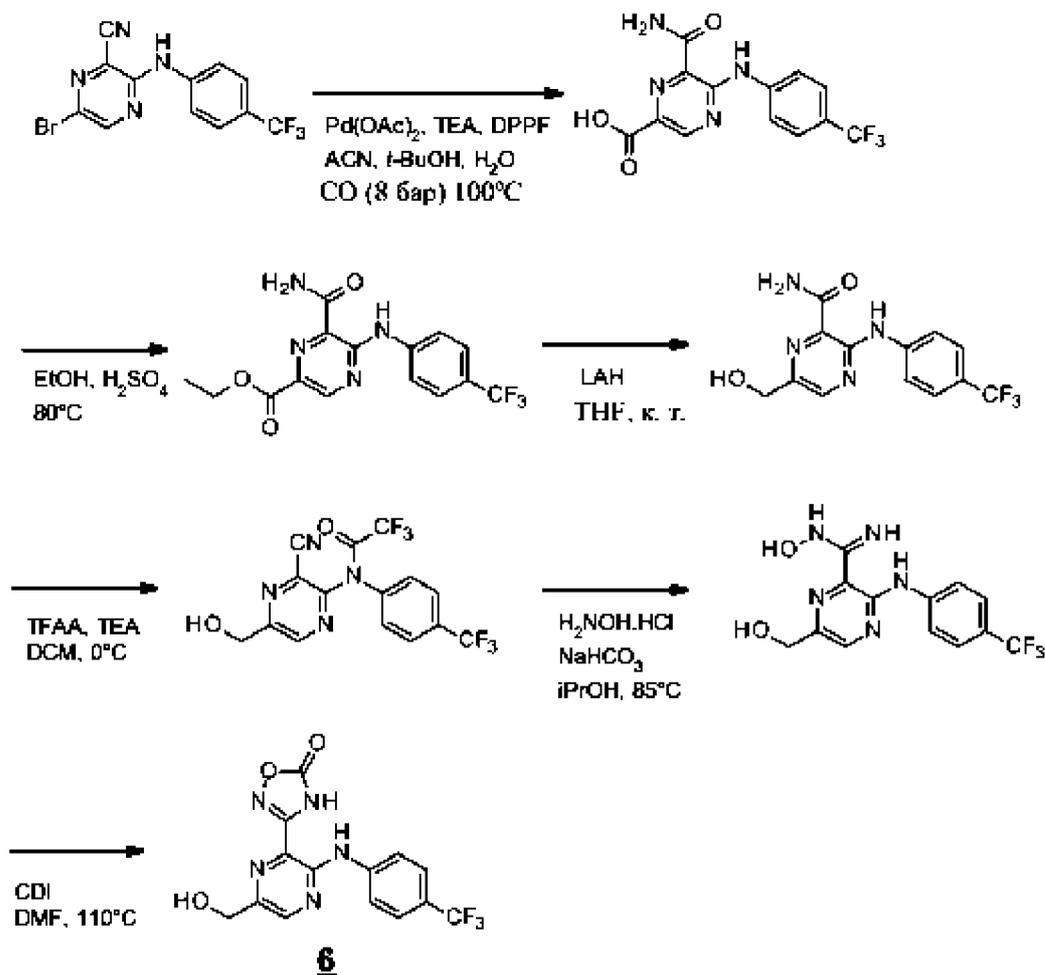
Стадия 5. Получение трет-бутил-N-[5-метокси-3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 2 (стадия 3) с применением трет-бутил-N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5-метоксипиразин-2-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; DCM:MeOH; от 1:0 до 9:1; об./об.). MS масса/заряд (-ESI): 452,2 [M-H]⁻.

10 **Стадия 6. Получение 3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она**

К раствору трет-бутил-N-[5-метокси-3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,83 мл; 11,03 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч. и затем
15 концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (50 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

Получение примера 6: 3-[6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 Стадия 1. Получение 6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбоновой кислоты

В автоклаве высокого давления к раствору 6-бром-3-[4-

(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила (500 мг, 1,31 ммоль) в ACN (15 мл), *t*-BuOH (10 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (44 мг, 0,2 ммоль), TEA (0,55 мл;

10 3,93 ммоль) и DPPF (134 мг, 0,24 ммоль). В суспензию загружали CO до 8 Бар и затем ее нагревали до 100°C. Суспензию перемешивали при данной температуре в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбоновой кислоты (150 мг) в виде коричневого твердого вещества.

15 MS масса/заряд (+ESI): 327,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение этил-6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксилата

К раствору 6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 96% H₂SO₄ (0,1 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Раствор разбавляли с помощью EA и затем промывали с помощью 8% раствора NaHCO₃ в воде. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил-6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксилата (100 мг) в виде желтого твердого вещества.

10 MS масса/заряд (+ESI): 354,9 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

15 **Стадия 3. Получение 6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамида**

К раствору этил-6-карбамоил-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в THF (10 мл) добавляли ЛАН (29 мг, 0,76 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли H₂O и продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 1:1; об./об.) с получением 6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамида (45 мг) в виде желтого твердого вещества.

25 MS масса/заряд (+ESI): 313,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,41 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H).

30 **Стадия 4. Получение *N*-[3-циано-5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида**

При 0°C к раствору 6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамида (40 мг, 0,12 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFAA (0,05 мл; 0,35 ммоль) и TEA (0,05 мл; 0,35 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. и летучие вещества

удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; 5:1; об./об.) с получением *N*-[3-циано-5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида (30 мг) в виде желтого полутвердого вещества.

5 MS масса/заряд (+ESI): 391,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение *N*-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина

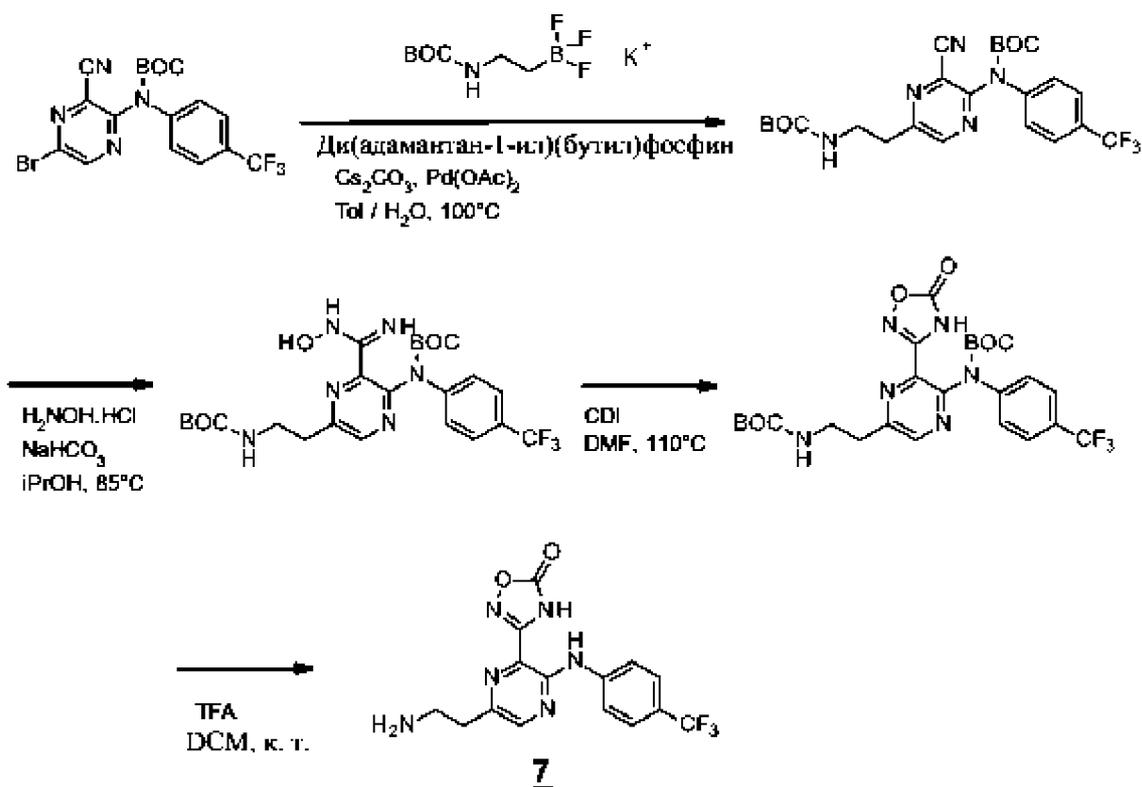
10 Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *N*-[3-циано-5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил]-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 328,2 [M+H]⁺.

15 **Стадия 6. Получение 3-[6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она**

20 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 2 (стадия 3) с применением *N*-гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 7: 3-[6-(2-аминоэтил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, соли с трифторуксусной кислотой



5 Стадия 1. Получение *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-циано-пиазин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

В атмосфере аргона к раствору *трет*-бутил-*N*-(5-бром-3-циано-пиазин-2-ил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) (промежуточное соединение из примера 5 стадия 2) и 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этилтрифторбората калия (51 мг, 0,19 ммоль) в Tol (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,02 ммоль), ди(адамantan-1-ил)(бутил)фосфин (8 мг, 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (88 мг, 0,27 ммоль). Суспензию нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 2:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-циано-пиазин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (25 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS масса/заряд (-ESI): 506,4 [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,34-3,29 (m, 2H, перекрытие с H₂O), 2,98 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (s, 9H).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)пиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества

5 согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-цианопиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 2:1; об./об.).
MS масса/заряд (+ESI): 541,5 [M+H]⁺.

10

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества

15 согласно схеме 1 и аналогично примеру 2 (стадия 3) с применением *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)пиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

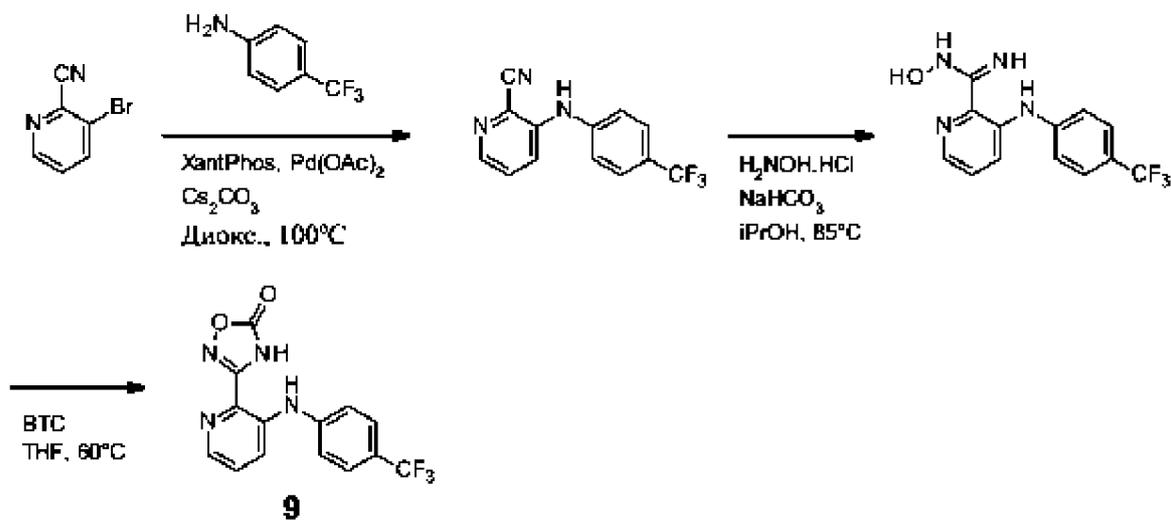
MS масса/заряд (-ESI): 565,4 [M-H]⁻.

20 **Стадия 4.** Получение 3-[6-(2-аминоэтил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторуксусная кислота

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества

25 согласно схеме 1 и аналогично примеру 5 (стадия 6) с применением *трет*-бутил-*N*-[5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]-3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 9: 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-2-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение 3-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-2-карбонитрила:**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-бромпиколинонитрила и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала при температуре 100°C и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 8:1; об./об.).

10 MS масса/заряд (+ESI): 264,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 8,35 (dd; *J* = 9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H).

15 **Стадия 2. Получение N-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-2-карбоксамидина**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 3-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-2-карбонитрила в качестве исходного материала.

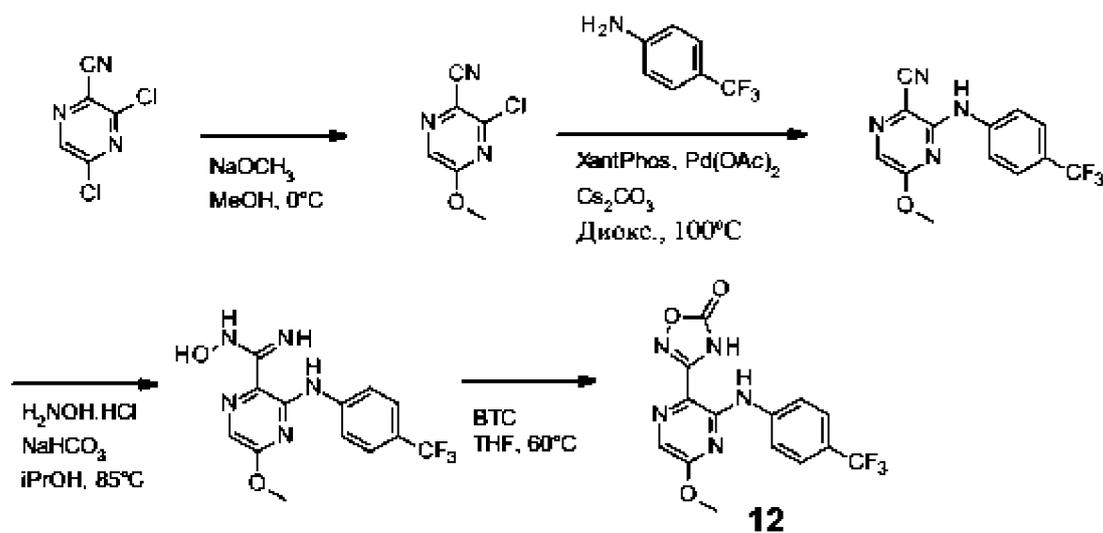
MS масса/заряд (+ESI): 297,3 [M+H]⁺.

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,48 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 6,17 (br, 2H).

Стадия 3. Получение 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-2-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

Раствор *N*-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-2-карбоксамидина (200 мг, 0,61 ммоль) в THF (20 мл), охлажденный до 0°C, обрабатывали BTC (184 мг, 0,61 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Раствор разбавляли с помощью EA (60 мл) и водой (60 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью 10% раствора NaOH в воде и солевого раствора. Раствор высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-2-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (89 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение примера 12: 3-[5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



15

Стадия 1. Получение 3-хлор-5-метоксипиразин-2-карбонитрила

К раствору 3,5-дихлорпиразин-2-карбонитрила (200 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденного до 0°C, добавляли метоксид натрия (60 мг, 1,09 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. и обеспечивали нагревание до к. т. в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси EA (60 мл) и воды (60 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 8:1; об./об.) с

20

получением 3-хлор-5-метоксипиразин-2-карбонитрила (110 мг) в виде бесцветного масла.

MS масса/заряд (+ESI): 170,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,50 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

5

Стадия 2. Получение 5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-хлор-5-метоксипиразин-2-карбонитрила и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала при температуре 100°C и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; 8:1; об./об.).

10

MS масса/заряд (+ESI): 295,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H).

15

Стадия 3. Получение *N*-гидрокси-5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбонитрила в качестве исходного материала.

20

MS масса/заряд (+ESI): 328,1 [M+H]⁺.

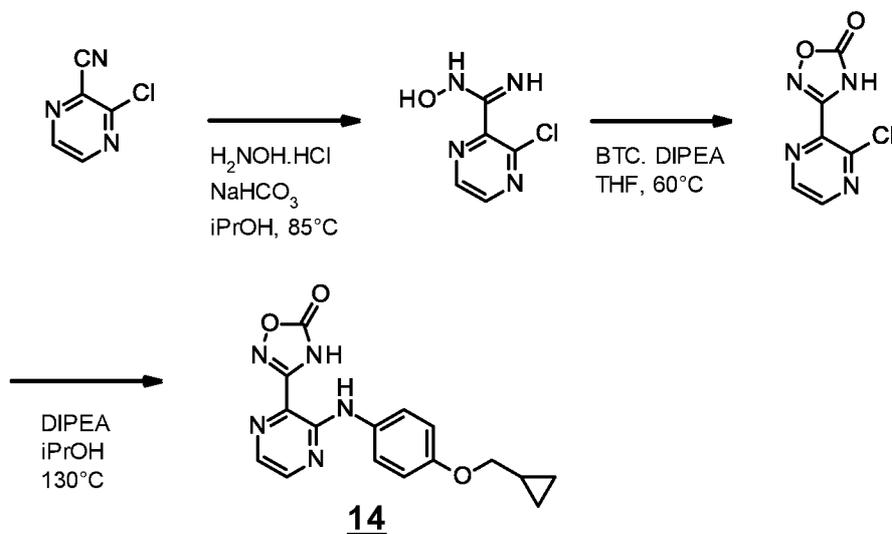
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,09 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 4. Получение 3-[5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 9 (стадия 3) с применением *N*-гидрокси-5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

30

Получение примера 14: 3-[3-[4-(циклопропилметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 Стадия 1. Получение 3-хлор-*N*-гидроксипиразин-2-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 3-хлорпиразин-2-карбонитрила в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 173,1, 175,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,0 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,98 (br, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(3-хлорпиразин-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

15 К раствору 3-хлор-*N*-гидроксипиразин-2-карбоксамидина (2000 мг; 10,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIPEA (5,1 мл; 30,6 ммоль) и BTC (3088 мг; 10,2 ммоль).

Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч. Добавляли EA и воду и органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, PE:EA; градиент от 3:7 до 0:1; об./об.) с получением 3-(3-хлорпиразин-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (1100 мг) в виде желтого твердого вещества.

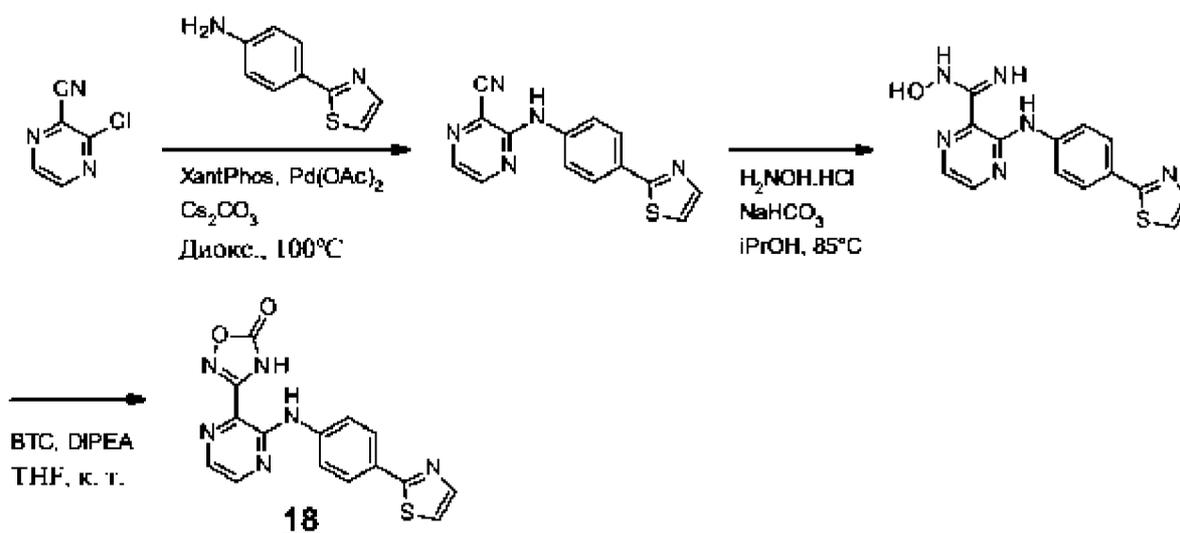
20 MS масса/заряд (+ESI): 199,0, 201,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Стадия 3. Получение 3-[3-[4-(циклопропилметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

К раствору 3-(3-хлорпиразин-2-ил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (100 мг, 0,48 ммоль) и 4-(циклопропилметокси)анилина (164 мг, 0,96 ммоль) в *i*-PrOH (1 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл; 1,44 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в микроволнах при 130°C в течение 0,5 ч. После охлаждения до к. т. раствор непосредственно подвергали очистке с помощью препаративной HPLC с получением 3-[3-[4-(циклопропилметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (20 мг) в виде желтого твердого вещества.

10

Получение примера 18: 3-[3-(4-тиазол-2-иланилино)пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



Стадия 1. Получение 3-(4-тиазол-2-иланилино)пиразин-2-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-хлорпиразин-2-карбонитрила и 4-тиазол-2-иланилина в качестве исходного материала при температуре 100°C и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; градиент от 1:0 до 1:1; об./об.).

20

MS масса/заряд (+ESI): 280,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение *N*-гидрокси-3-(4-тиазол-2-иланилино)пирозин-2-карбоксамидина

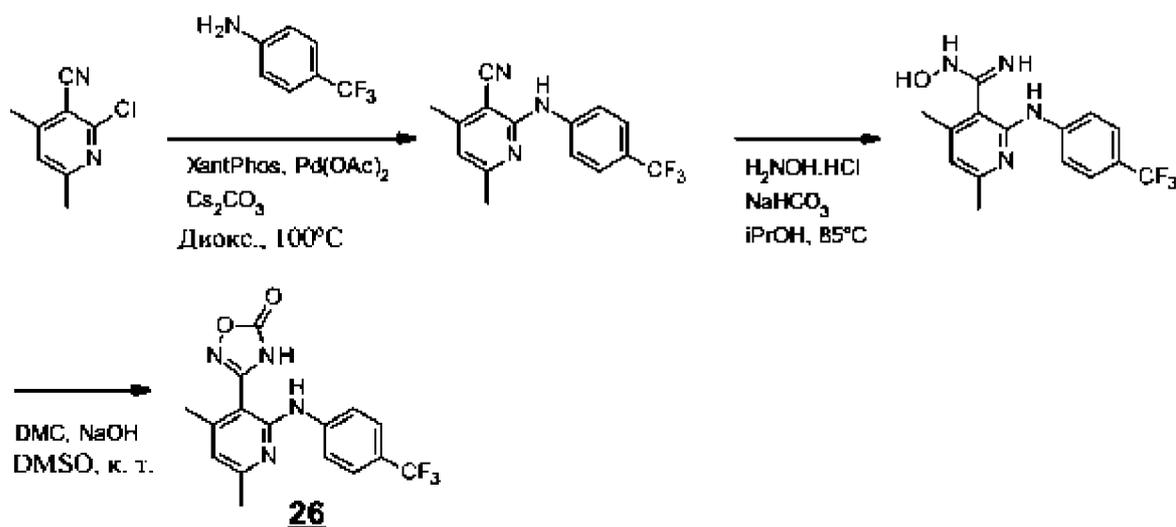
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 3-(4-тиазол-2-иланилино)пирозин-2-карбонитрила в качестве исходного материала.

5 MS масса/заряд (+ESI): 313,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 3-[3-(4-тиазол-2-иланилино)пирозин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

10 К раствору *N*-гидрокси-3-(4-тиазол-2-иланилино)пирозин-2-карбоксамидина (200 мг, 0,58 ммоль) и DIPEA (0,29 мл; 1,73 ммоль) в THF (10 мл) добавляли BTC (175 мг, 0,58 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[3-(4-тиазол-2-иланилино)пирозин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (147 мг) в виде желтого твердого вещества.

15

Получение примера 26: 3-[4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она**Стадия 1. Получение 4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрила и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного

20

материала при температуре 100°C и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; 6:1; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 292,2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,34 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Стадия 2. Получение *N*-гидрокси-4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; 4:1; об./об.).

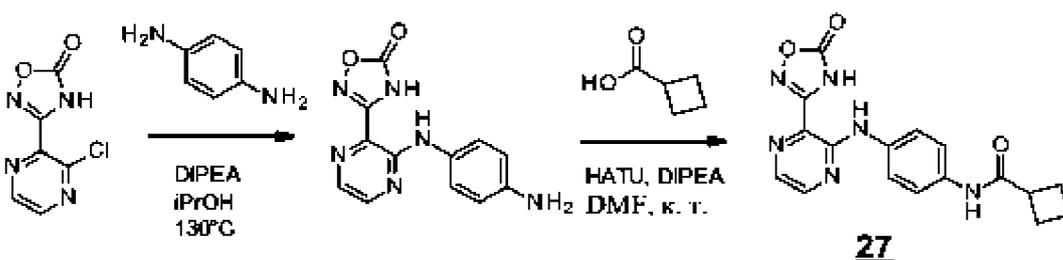
MS масса/заряд (+ESI): 325,2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,04 (br, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Стадия 3. Получение 3-[4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

Суспензию *N*-гидрокси-4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина (200 мг, 0,56 ммоль), DMC (0,05 мл; 0,56 ммоль) и NaOH (68 мг, 1,67 ммоль) в DMSO (8 мл) перемешивали в течение 4 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали с помощью ЕА. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (72 мг) в виде белого твердого вещества.

Получение примера 27: *N*-[4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиазин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбоксамидина



Стадия 1. Получение 3-[3-(4-аминоанилино)пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 2 и аналогично примеру 14 (стадия 3) с применением 3-(3-хлорпиразин-2-ил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она и бензол-1,4-диамина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

5

MS масса/заряд (+ESI): 271,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение N-[4-[[3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбоксамид

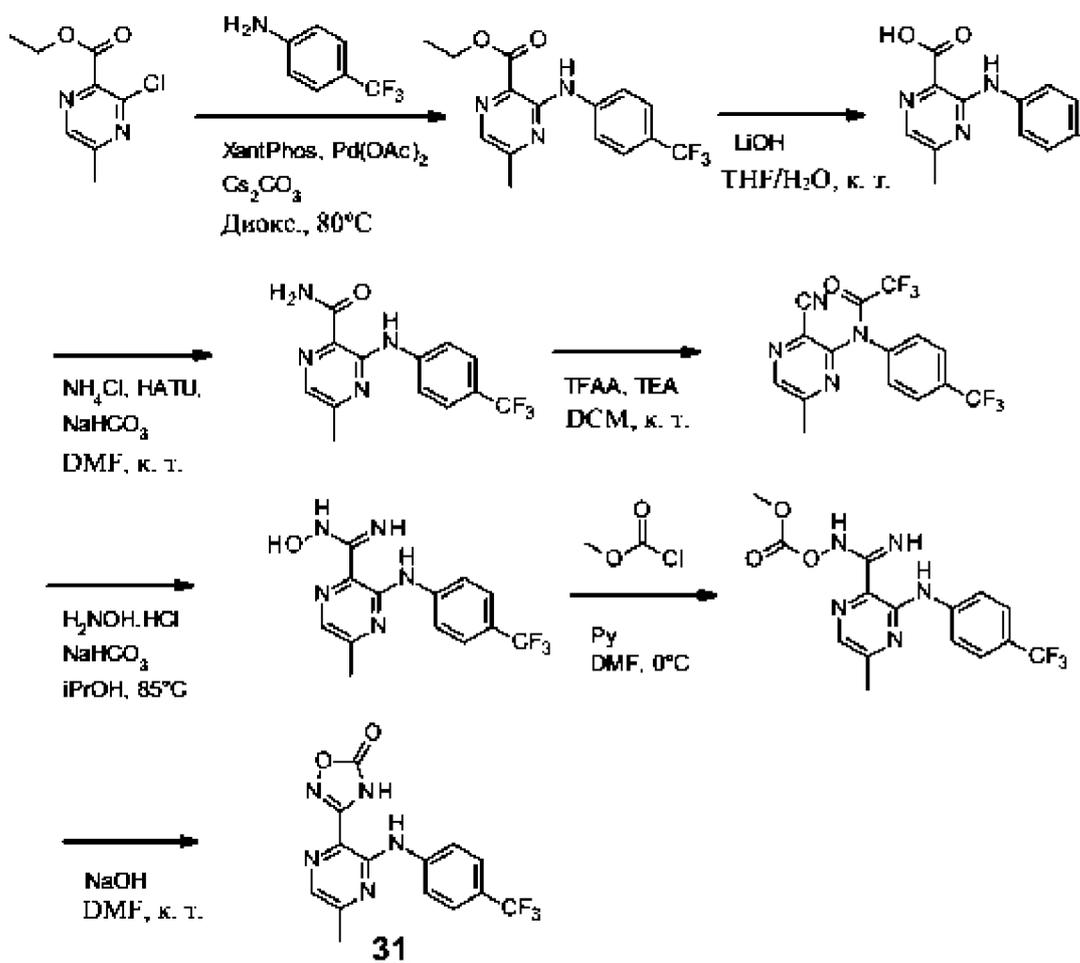
10

К раствору 3-[3-(4-аминоанилино)пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (100 мг, 0,33 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли NATU (194 мг, 0,50 ммоль), DIPEA (0,17 мл; 1,00 ммоль) и циклобутанкарбоксилат (0,05 мл; 0,50 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор непосредственно очищали с

15

помощью препаративной HPLC с получением N-[4-[[3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбоксамид (39 мг) в виде желтого твердого вещества.

Получение примера 31: 3-[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 Стадия 1. Получение этил-5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением этил-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилата и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 5:1; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 326,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 10,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Получение 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксилата (350 мг, 1,02 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор LiOH (371 мг, 15,33 ммоль) в воде (2 мл).

- 5 Раствор перемешивали в течение 2 ч. THF удаляли при пониженном давлении. Водный слой подкисляли 3 н. раствором HCl в воде до pH 2 и продукт экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоновой кислоты (300 мг) в виде желтого масла.
- 10 MS масса/заряд (+ESI): 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксиамида

К раствору 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,96 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NH₄Cl (78 мг, 1,44 ммоль), NaHCO₃ (163 мг, 1,92 ммоль) и NATU (564 мг, 1,44 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 ч. Суспензию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; DCM:MeOH; градиент от 1:0 до 4:1; об./об.) с получением 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксиамида (270 мг) в виде желтого твердого вещества.

- 20 MS масса/заряд (+ESI): 297,1 [M+H]⁺.
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 11,18 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,85 (br, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,57 (br, 1H), 2,56 (s, 3H).

Стадия 4. Получение *N*-(3-циано-6-метилпиразин-2-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида

К раствору 5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксиамида (270 мг, 0,87 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFAA (0,30 мл; 2,16 ммоль) и TEA (0,30 мл; 2,16 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 5:1; об./об.) с получением *N*-(3-циано-6-метилпиразин-2-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида (260 мг) в виде желтого масла.

- 30 MS масса/заряд (+ESI): 375,0 [M+H]⁺.
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,61 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 4H), 2,71 (s, 3H).

Стадия 5. Получение *N*-гидрокси-5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *N*-(3-циано-6-метил-пиразин-2-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]ацетамида в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 312,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 10,61 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,80 (br, 2H), 2,52 (s, 3H).

10

Стадия 6. Получение метил-[[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксимидоил]амино]карбоната

К раствору *N*-гидрокси-5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксамидина (20 мг, 0,06 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли пиридин (0,006 мл; 0,07 ммоль) и метилхлорформиат (0,006 мл; 0,07 ммоль).

15

Обеспечивали нагревание раствора до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; 5:1; об./об.) с получением метил-[[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксимидоил]амино] карбоната (14 мг) в виде белого твердого вещества.

20

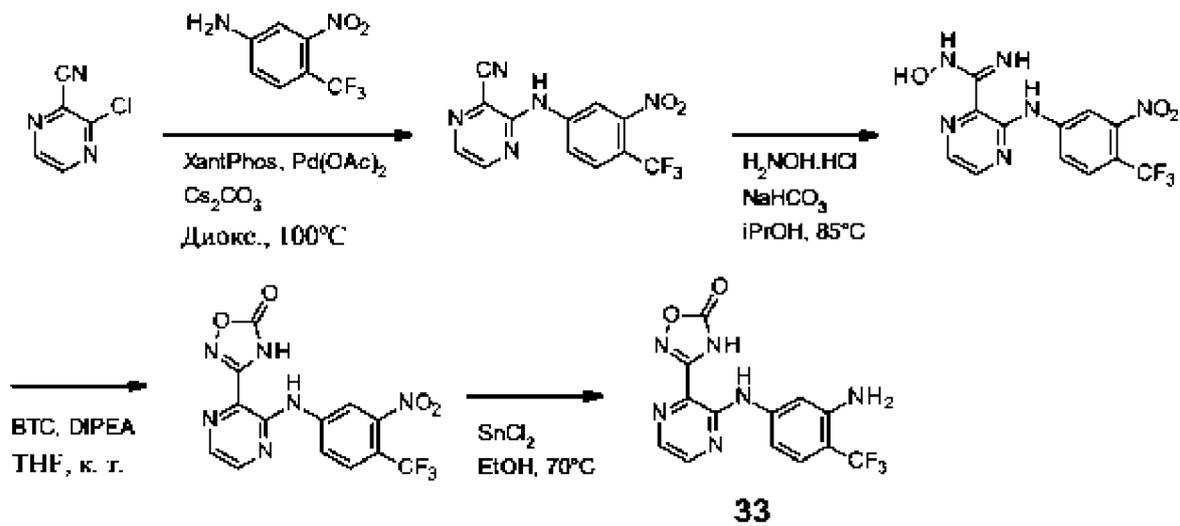
MS масса/заряд (+ESI): 369,8 [M+H]⁺.

Стадия 7. Получение 3-[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

К раствору метил-[[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбоксимидоил]амино]карбоната (80 мг, 0,20 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaOH (10 мг, 0,23 ммоль) и раствор перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (55 мг) в виде белого твердого вещества.

30

Получение примера 33: 3-[3-[3-амино-4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 Стадия 1. Получение 3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-хлорпиазин-2-карбонитрила и 3-нитро-4-(трифторметил)бензоламина в качестве исходного материала при температуре 100°C и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 3:2; об./об.).

MS масса/заряд (+ESI): 310,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,36 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H).

15

Стадия 2. Получение N-гидрокси-3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пиазин-2-карбонитрила в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 3:2; об./об.).

20

MS масса/заряд (+ESI): 343,1 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12,08 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 6,32 (br, 2H).

Стадия 3. Получение 3-[3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пирозин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

5
10
15
20
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 18 (стадия 3) с применением *N*-гидрокси-3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пирозин-2-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 3:2; об./об.).

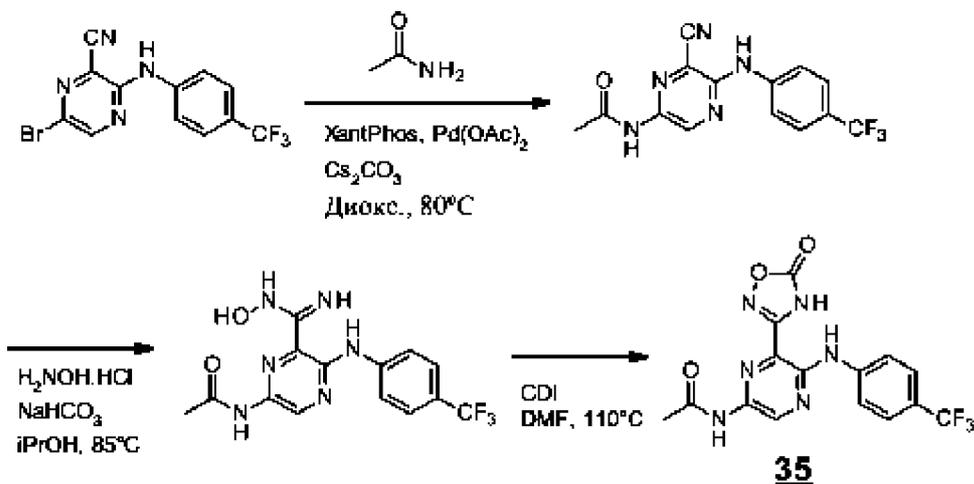
MS масса/заряд (+ESI): 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 13,43 (br, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H).

15
20
Стадия 4. Получение 3-[3-[3-амино-4-(трифторметил)анилино]пирозин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

Раствор 3-[3-[3-нитро-4-(трифторметил)анилино]пирозин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (75 мг, 0,17 ммоль), дигидрат хлорида олова(II) (120 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[3-[3-амино-4-(трифторметил)анилино]пирозин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она (23 мг) в виде желтого твердого вещества.

Получение примера 35: *N*-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида

**35**

5 **Стадия 1. Получение *N*-[6-циано-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 6-бром-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-карбонитрила (промежуточное соединение из примера 5, стадия 1) и ацетамида (3 эквивалента) в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 2:1; об./об.).

10 MS масса/заряд (+ESI): 322,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 9,39 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

15 **Стадия 2. Получение *N*-[6-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида**

Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *N*-[6-циано-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида в качестве исходного материала.

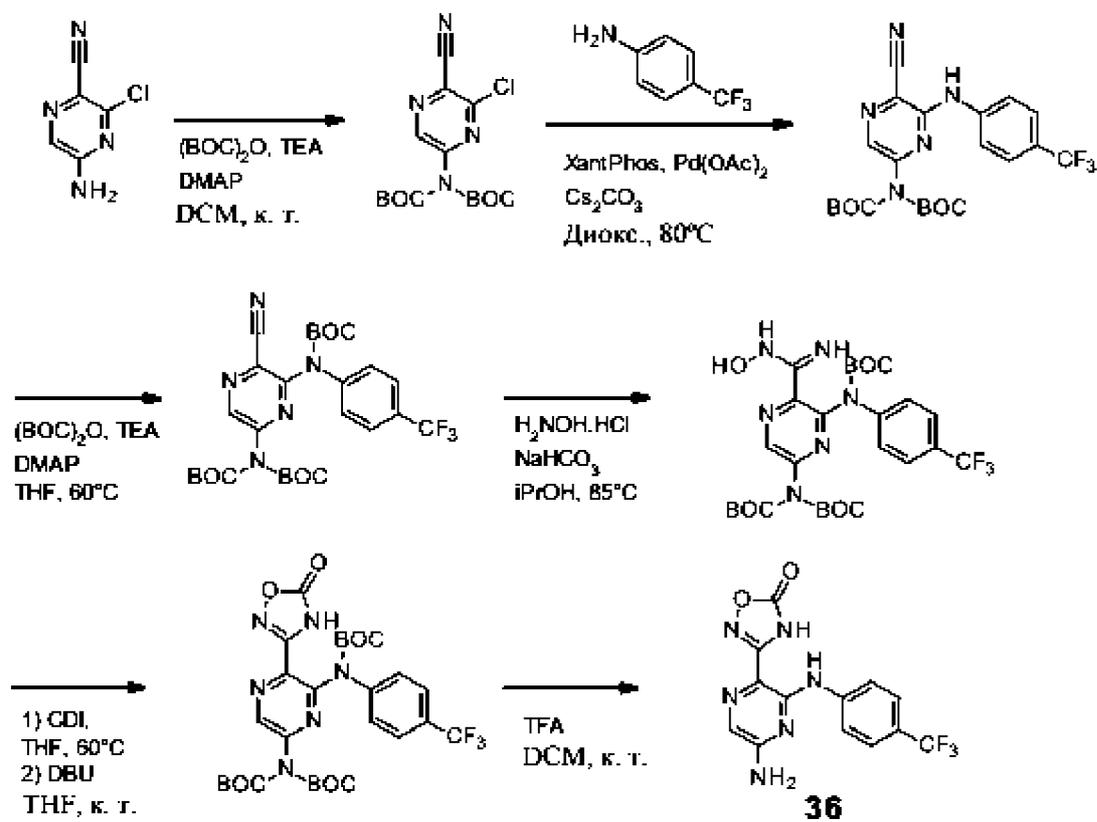
20 MS масса/заряд (+ESI): 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 11,25 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,14 (br, 2H), 2,11 (s, 3H).

Стадия 3. Получение *N*-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 2 (стадия 3) с применением *N*-[6-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 36: 3-[5-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



10

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)карбамата

К раствору 5-амино-3-хлор-пиразин-2-карбонитрила (4 000 мг, 12,94 ммоль) в DCM (40 мл), охлажденному до 0°C , добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (7 205 мг, 32,35 ммоль), TEA (5,47 мл; 38,82 ммоль) и DMAP (160 мг, 1,29 ммоль). Раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 4:1,

15

об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)карбамата (3900 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,04 (s, 1H), 1,44 (s, 18H).

5 **Стадия 2. Получение *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[5-циано-6-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(6-хлор-5-цианопиразин-2-ил)карбамата и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; градиент от 1:0 до 7:3; об./об.).
 10 MS масса/заряд (+ESI): 480,2 [M+H]⁺.

15 **Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-цианопиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

К раствору *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[5-циано-6-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]карбамата (730 мг, 1,45 ммоль) в THF (10 мл) добавляли (BOC)₂O (387 мг, 1,74 ммоль), TEA (0,20 мл, 1,45 ммоль) и DMAP (268 мг, 2,17 ммоль). Раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Раствор
 20 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; градиент от 1:0 до 4:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-[6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-цианопиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (750 мг) в виде белого твердого вещества.
 MS масса/заряд (+ESI): 580,3 [M+H]⁺.
 25 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,01 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (s, 18H).

30 **Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)пиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *трет*-бутил-*N*-[6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-цианопиразин-2-ил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала.
 MS масса/заряд (+ESI): 613,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение трет-бутил-N-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

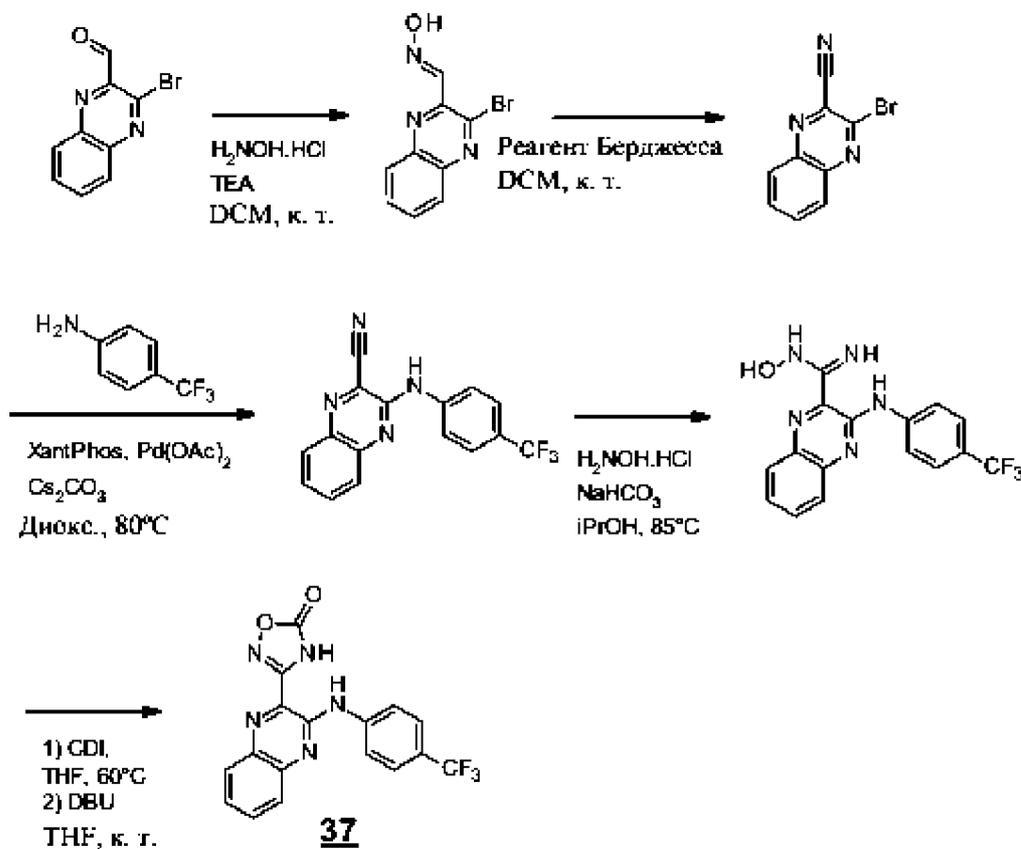
5 К раствору трет-бутил-N-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(N-
гидроксикарбамимидоил)пиразин-2-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (300 мг,
0,39 ммоль) в THF (3 мл) добавляли CDI (195 мг, 1,18 ммоль). Раствор нагревали до
60°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали до 25°C и добавляли
DBU (0,18 мл; 1,18 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч. раствор
10 концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA и органический
раствор промывали насыщенным водным раствором лимонной кислоты с последующей
промывкой солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали с получением трет-бутил-N-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-
3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-N-[4-
(трифторметил)фенил]карбамата (390 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

15

Стадия 6. Получение 3-[5-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества
согласно схеме 1 и аналогично примеру 4 (стадия 5) с применением трет-бутил-N-[6-
20 [бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]-
N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки
с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 37: 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение 3-бромхиноксалин-2-карбальдегидоксима**

К раствору 3-бромхиноксалин-2-карбальдегида (300 мг, 1,20 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (1,01 мл; 7,21 ммоль) и $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ (255 мг, 3,61 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 20 ч. Добавляли H_2O (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (4 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением оксима 3-бромхиноксалин-2-карбальдегида (310 мг) в виде желтого твердого вещества. MS масса/заряд (+ESI): 252,0, 254,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Стадия 2. Получение 3-бромхиноксалин-2-карбонитрила**

К суспензии оксима 3-бромхиноксалин-2-карбальдегида (100 мг, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли три порции реагента Берджесса (351 мг, 1,43 ммоль) в течение 1 ч. Затем суспензию перемешивали в течение 40 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель; РЕ:ЕА; 9:1; об./об.) с получением 3-бромхиноксалин-2-карбонитрила (48 мг) в виде белого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 234,0, 236,0 [M+H]⁺.

5 **Стадия 3. Получение 3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-карбонитрила**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 3-бромхиноксалин-2-карбонитрила и 4-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; градиент от 1:0 до 4:1; об./об.).

10

MS масса/заряд (+ESI): 315,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение N-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-карбоксамидина

15 Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-карбонитрила в качестве исходного материала.

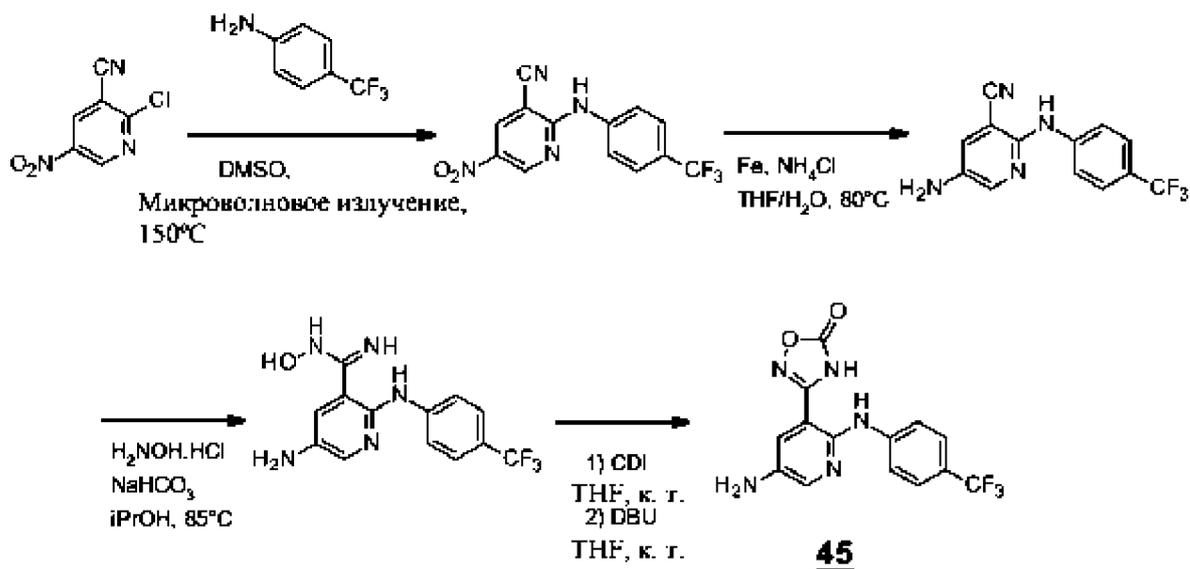
MS масса/заряд (+ESI): 348,1 [M+H]⁺.

20 **Стадия 5. Получение 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-ил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она**

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 36 (стадия 5) с применением N-гидрокси-3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-карбоксамидина в качестве исходного

25 материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 45: 3-[5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение 5-нитро-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила**

Раствор 2-хлор-5-нитропиридин-3-карбонитрила (350 мг, 1,81 ммоль) и 4-(трифторметил)анилина (0,46 мл; 3,62 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при 150°C при воздействии микроволнового излучения в течение 0,5 ч. Раствор разбавляли с помощью EA (20 мл) и последовательно промывали с помощью H₂O (2 x 5 мл) и солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 4:1; об/об.) с получением 5-нитро-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (290 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 309,1 [M+H]⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,42 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H).

Стадия 2. Получение 5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила

20 К перемешиваемому раствору 5-нитро-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (520 мг, 1,52 ммоль) в THF (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли порошкообразное железо (1731 мг, 30,4 ммоль) и NH₄Cl (1641 мг, 30,4 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Суспензию фильтровали через слой из Celite® и промывали с помощью EA (30 мл). Объединенный фильтрат промывали с помощью H₂O (20 мл) и солевого раствора (10 мл). Органический слой

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 0:1; об./об.) с получением

5 5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (300 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 279,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H).

10 **Стадия 3. Получение 5-амино-*N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина**

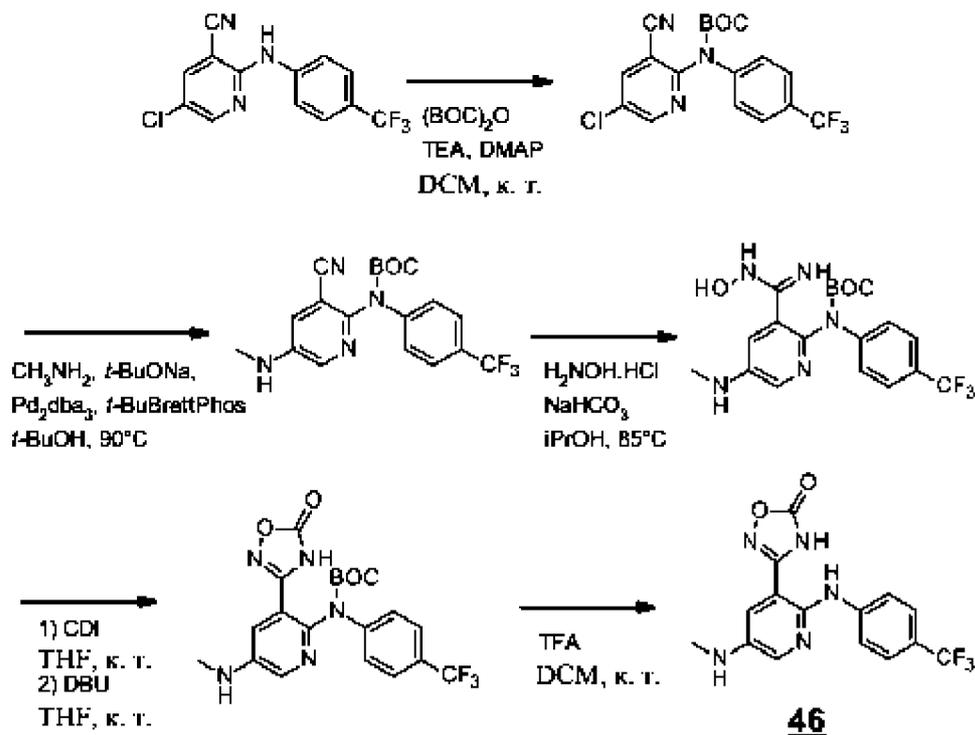
Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала.

15 MS масса/заряд (+ESI): 312,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Получение 3-[5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

20 Указанное в заголовке соединение получали в виде зеленого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 3) с применением 5-амино-*N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 46: 3-[5-(метиламино)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

**46**

5 **Стадия 1. Получение *tert*-бутил-*N*-(5-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 36 (стадия 1) с применением 5-хлор-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение из пр. 44, стадия 1) в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 342,1, 344,1 $[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,54 (s, 9H).

15 **Стадия 2. Получение *tert*-бутил-*N*-[3-циано-5-(метиламино)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

К раствору *tert*-бутил-*N*-(5-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (1200 мг, 2,41 ммоль) и 2 М раствору метиламина в THF (2,4 мл; 4,82 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (10 мл) добавляли $t\text{-BuONa}$ (284 мг, 2,90 ммоль), $t\text{-BuBrettPhos}$ (119 мг, 0,24 ммоль) и Pd_2dba_3 (233 мг, 0,24 ммоль). Суспензию перемешивали в укупоренной пробирке при 90°C в течение 1 ч. Суспензию

20

концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ:ЕА; градиент от 1:0 до 1:4; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-[3-циано-5-(метиламино)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (670 мг) в виде желтого твердого вещества.

5 MS масса/заряд (+ESI): 337,2 [M-(*t*-Bu)+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,03 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,41-7,38 (m, 3H), 6,68 (q, *J* = 5,2 Гц, 1H), 2,74 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 1,40 (s, 9H).

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-(метиламино)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

10

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением *трет*-бутил-*N*-[3-циано-5-(метиламино)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала.

15 MS масса/заряд (+ESI): 426,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[5-(метиламино)-3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

20

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 3) с применением *трет*-бутил-*N*-[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-(метиламино)-2-пиридил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 452,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 3-[5-(метиламино)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

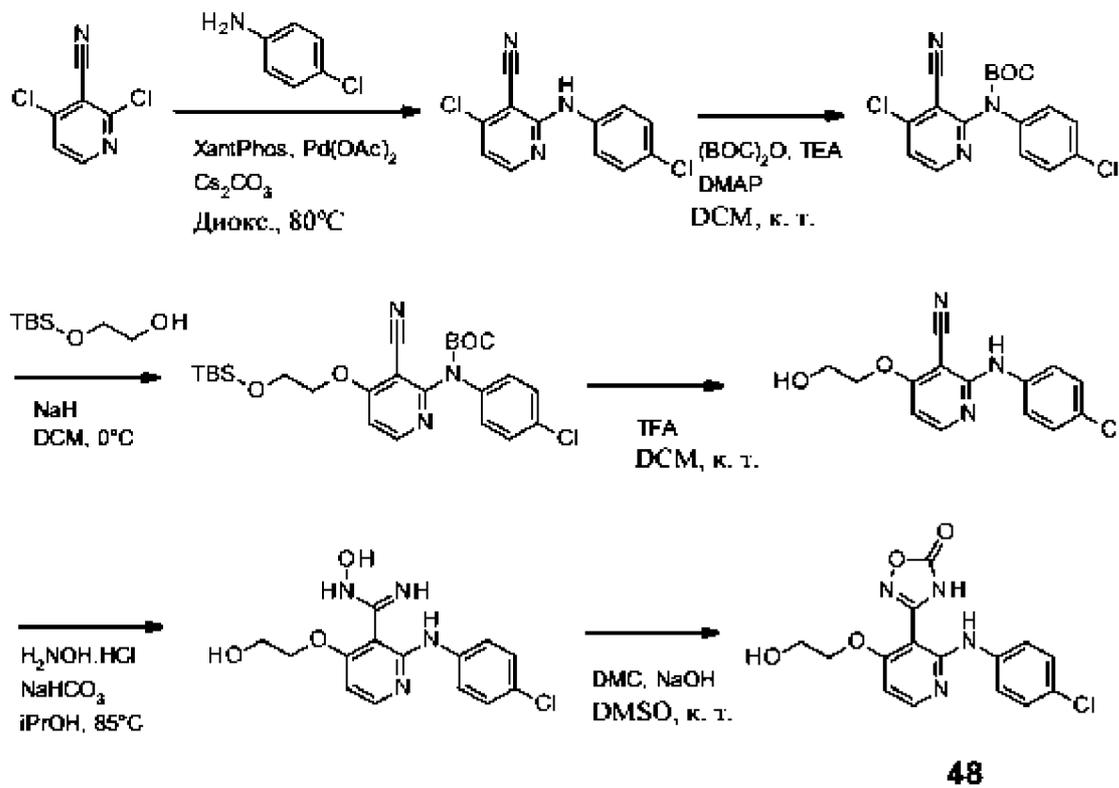
25

Указанное в заголовке соединение получали в виде зеленого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 5 (стадия 6) с применением *трет*-бутил-*N*-[5-(метиламино)-3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-пиридил]-*N*-[4-

30

(трифторметил)фенил]карбамата в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 48: 3-[2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



5 **Стадия 1. Получение 4-хлор-2-(4-хлоранилино)пиридин-3-карбонитрила**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 2,4-дихлорникотинонитрила и 4-хлоранилина в качестве исходного материала и после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 9:1; об./об.).

10 MS масса/заряд (+ESI): 264,1, 266,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H).

15 **Стадия 2. Получение *трет*-бутил-*N*-(4-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-(4-**

хлорфенил)карбамата

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла согласно схеме 1 и аналогично примеру 36 (стадия 1) с применением 4-хлор-2-(4-хлоранилино)пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала.

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[4-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3-циано-2-пиридил]-*N*-(4-хлорфенил)карбамата

Суспензию 2-(*трет*-бутилдиметилсилокси)этанола (309 мг, 1,67 ммоль), NaH (73 мг, 3,03 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. *трет*-Бутил-*N*-(4-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-(4-хлорфенил)карбамат (550 мг, 1,51 ммоль) добавляли к суспензии и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl в воде и EA и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; 4:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-[4-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3-циано-2-пиридил]-*N*-(4-хлорфенил)карбамата (290 мг) в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,45 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,30 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,06 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Стадия 4. Получение 2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 5 (стадия 6) с применением *трет*-бутил-*N*-[4-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3-циано-2-пиридил]-*N*-(4-хлорфенил)карбамата в качестве исходного материала.

MS масса/заряд (+ESI): 288,2, 290,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 2-(4-хлоранилино)-*N*-гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала.

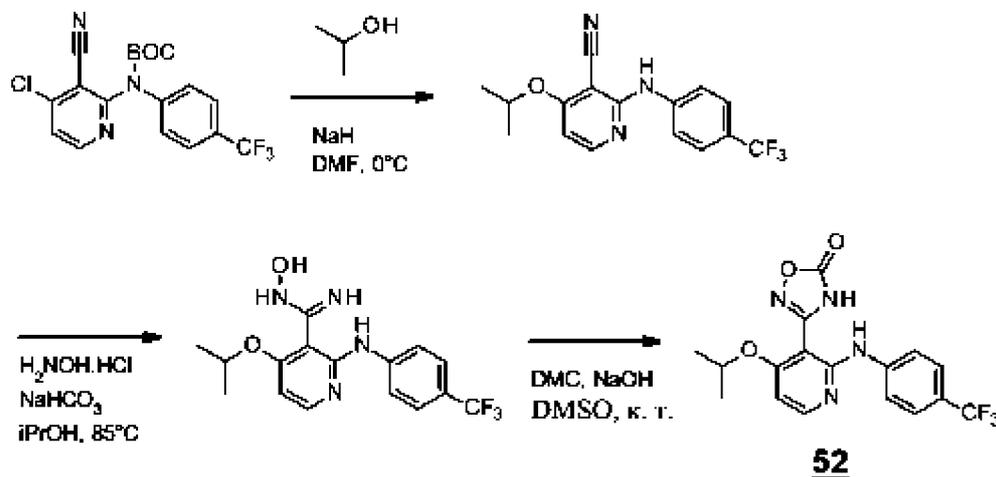
MS масса/заряд (+ESI): 323,1, 325,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. Получение 3-[2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 26 (стадия 3) с применением 2-(4-хлоранилино)-*N*-

гидрокси-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 52: 3-[4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она



Стадия 1. Получение 4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила

- 10 К раствору *i*-PrOH (0,1 мл; 1,28 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (93 мг, 2,14 ммоль) при 0°C и суспензию перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамат (500 мг, 1,07 ммоль) (промежуточное соединение из примера 51, стадия 2). Суспензию перемешивали в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl в воде и EA.
- 15 Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением 4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (320 мг) в виде желтого твердого вещества, который применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.
- 20 MS масса/заряд (+ESI): 322,1 [M+H]⁺.
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,34 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,90 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H).

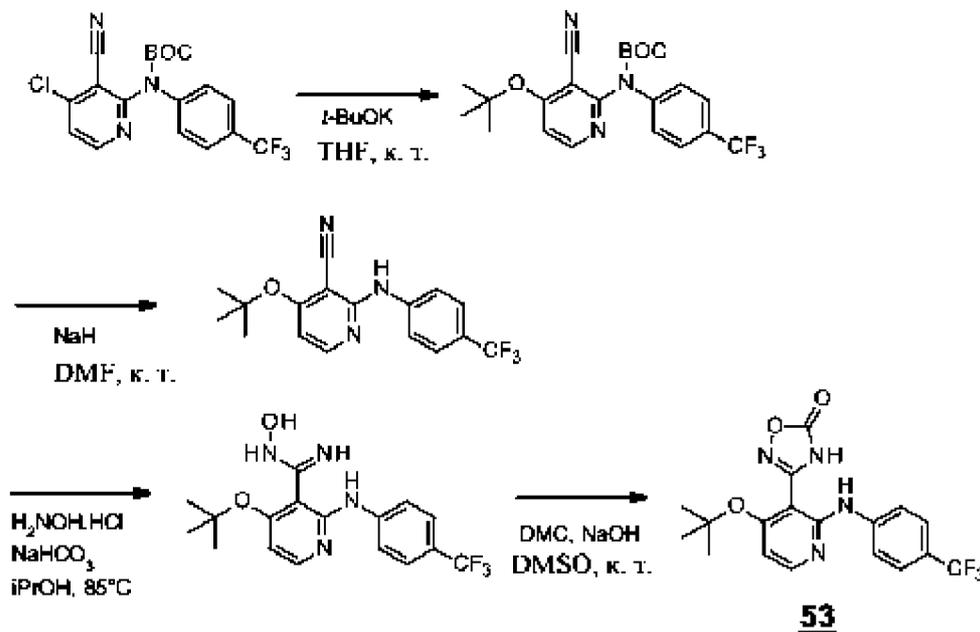
Стадия 2. Получение *N*-гидрокси-4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала. MS масса/заряд (+ESI): 355,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 3-[4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 26 (стадия 3) с применением *N*-гидрокси-4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

15 Получение примера 53: 3-[4-*tert*-бутокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она



Стадия 1. Получение *tert*-бутил-*N*-(4-*tert*-бутокси-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата

20 К раствору *tert*-бутил-*N*-(4-хлор-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (300 мг, 0,64 ммоль) (промежуточное соединение из примера 51, стадия 2) в THF (4 мл) добавляли молекулярные сита с размером пор 4Å

(100 мг) и *t*-BuOK (120 мг, 1,03 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 5 мин. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl в воде и EA. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 1:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-(4-*трет*-бутоксигидрокси-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (220 мг) в виде белого твердого вещества.
MS масса/заряд (+ESI): 436,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 4-*трет*-бутоксигидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила

К раствору *трет*-бутил-*N*-(4-*трет*-бутоксигидрокси-3-циано-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (100 мг, 0,21 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaNH (90 мг, 2,07 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl в воде и EA. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE:EA; градиент от 1:0 до 4:1; об./об.) с получением 4-*трет*-бутоксигидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (66 мг) в виде белого твердого вещества.
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,21 (d, *J*= 6,0 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*= 8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,8 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (d, *J*= 6,0 Гц, 1H), 1,60 (s, 9H).

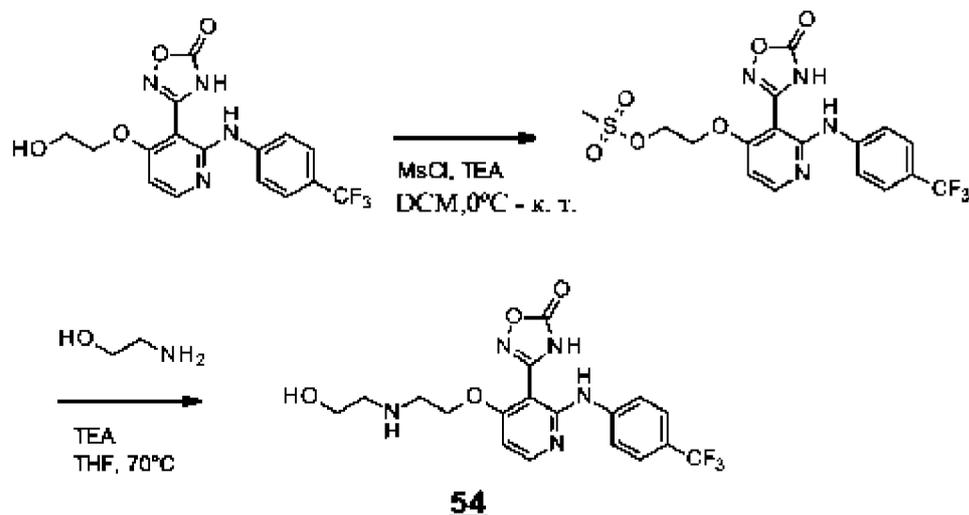
Стадия 3. Получение 4-*трет*-бутоксигидрокси-*N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 2) с применением 4-*трет*-бутоксигидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила в качестве исходного материала.
MS масса/заряд (+ESI): 369,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 3-[4-*трет*-бутоксигидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 26 (стадия 3) с применением 4-*трет*-бутоксигидрокси-*N*-гидрокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбоксамидина в качестве исходного материала и после очистки с помощью препаративной HPLC.

Получение примера 54: 3-[4-[2-(2-гидроксиэтиламино)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата



5

Стадия 1. Получение 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этилметансульфоната

К раствору 3-[4-(2-гидроксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (240 мг, 0,57 ммоль) (пример 51) и TEA (0,24 мл; 1,70 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли MsCl (0,054 мл; 0,68 ммоль) при 0°. Ледяную баню удаляли и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию концентрировали с получением 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этилметансульфоната (290 мг) в виде грязно-белого полутвердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без

15 дополнительной очистки.

MS масса/заряд (+ESI): 369,1 [M+H]⁺.

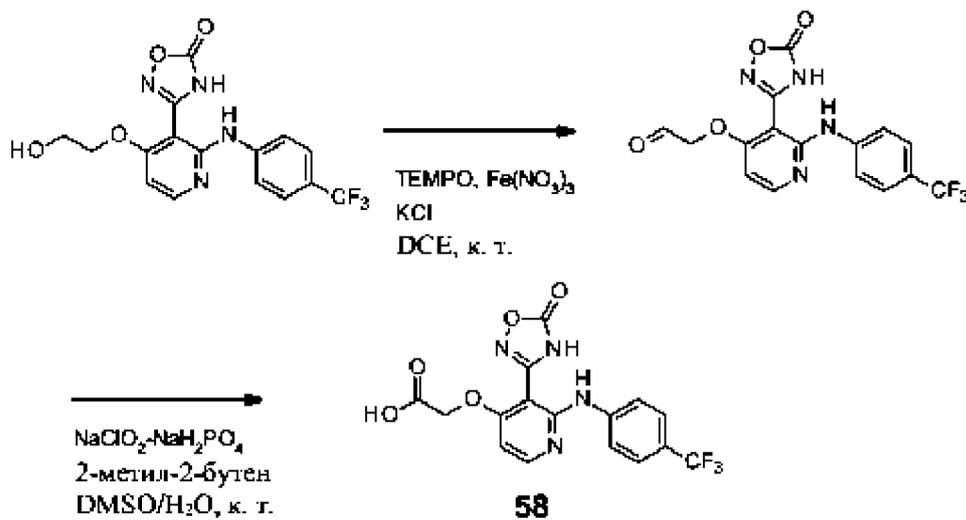
Стадия 2. Получение 3-[4-[2-(2-гидроксиэтиламино)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата

20 В укупоренной пробирке к раствору 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этилметансульфоната (150 мг, 0,28 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TEA (0,39 мл; 2,77 ммоль) и этаноламин (0,17 мл; 2,77 ммоль). Раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 18 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[4-[2-(2-

(3 мл) добавляли AcCl (0,018 мл; 0,25 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 0,5 ч. Суспензию концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением *N*-[2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этил]ацетамида (47 мг) в виде белого твердого вещества.

5

Получение примера 58: 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусная кислота



10 **Стадия 1. Получение 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетальдегида**

В нормальной атмосфере к суспензии 3-[4-(2-гидроксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она (100 мг, 0,24 ммоль) (пример 51) в DCE (5 мл) добавляли Fe(NO₃)₃ (39 мг, 0,094 ммоль), KCl (35 мг,

15 0,47 ммоль) и TEMPO (15 мг, 0,094 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 ч.

Добавляли DCM и воду и органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетальдегида (70 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

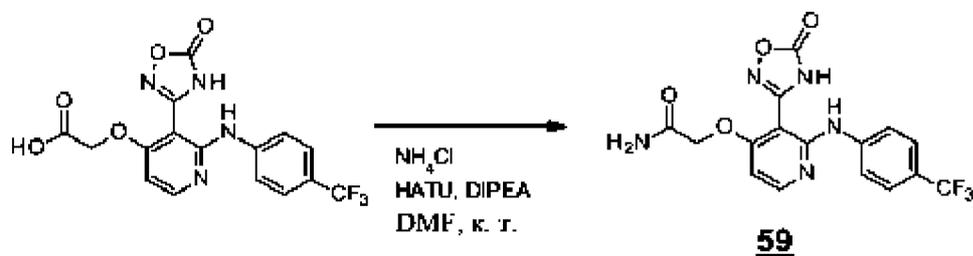
20 MS масса/заряд (+ESI): 381,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусной кислоты

К раствору 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]-ацетальдегида (50 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2 М раствор 2-метил-2-бутена в THF (1,25 мл; 2,50 ммоль) и раствор NaH₂PO₄ (120 мг, 1,00 ммоль) и NaClO₂ (17 мг, 0,19 ммоль) в H₂O (0,5 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч. и затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусной кислоты (40 мг) в виде белого твердого вещества.

10

Получение примера 59: 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетамида

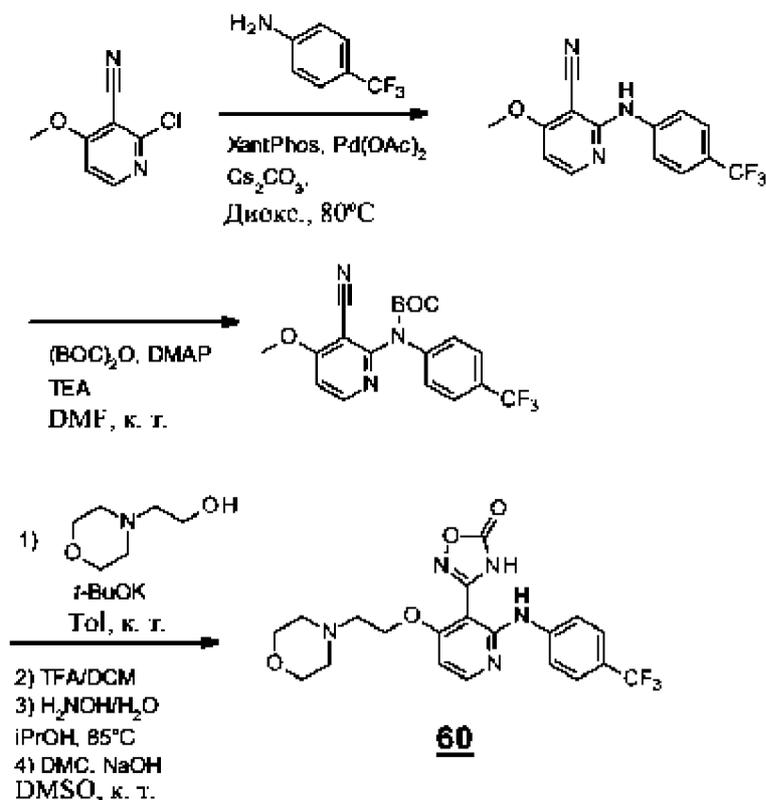


Стадия 1. Получение 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетамида

К раствору 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусной кислоты (20 мг, 0,05 ммоль) (пример 58) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,024 мл; 0,14 ммоль), NH₄Cl (8 мг, 0,14 моль) и HATU (28 мг, 0,07 ммоль). Раствор перемешивали в течение 0,5 ч. и затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетамида (15 мг) в виде белого твердого вещества.

20

Получение примера 60: 3-[4-(2-морфолиноэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата



5 **Стадия 1. Получение 4-метокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение из примера 11, стадия 1)**

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества согласно схеме 1 и аналогично примеру 1 (стадия 1) с применением 2-хлор-4-метоксипиридин-3-карбонитрила и 4-трифторанилина в качестве исходного материала и после очистки с помощью кристаллизации в EtOH.

MS масса/заряд (+ESI): 294,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,40 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

15 **Стадия 2. Получение трет-бутил-N-(3-циано-4-метокси-2-пиридил)-N-[4-(трифторметил)фенил]карбамата**

К раствору 4-метокси-2-[4-(трифторметил)анилино]пиридин-3-карбонитрила (3960 мг, 13,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли (BOC)₂O (5835 мг, 26,5 ммоль), DMAP (165 мг, 1,32 ммоль) и TEA (5,58 мл; 39,7 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч.

20 Добавляли EA и смесь промывали 10% раствором лимонной кислоты в воде и солевым

раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; с-Нех:EA; градиент от 1:0 до 3:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-*N*-(3-циано-4-метокси-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (4650 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 394,2 [M+H]⁺.

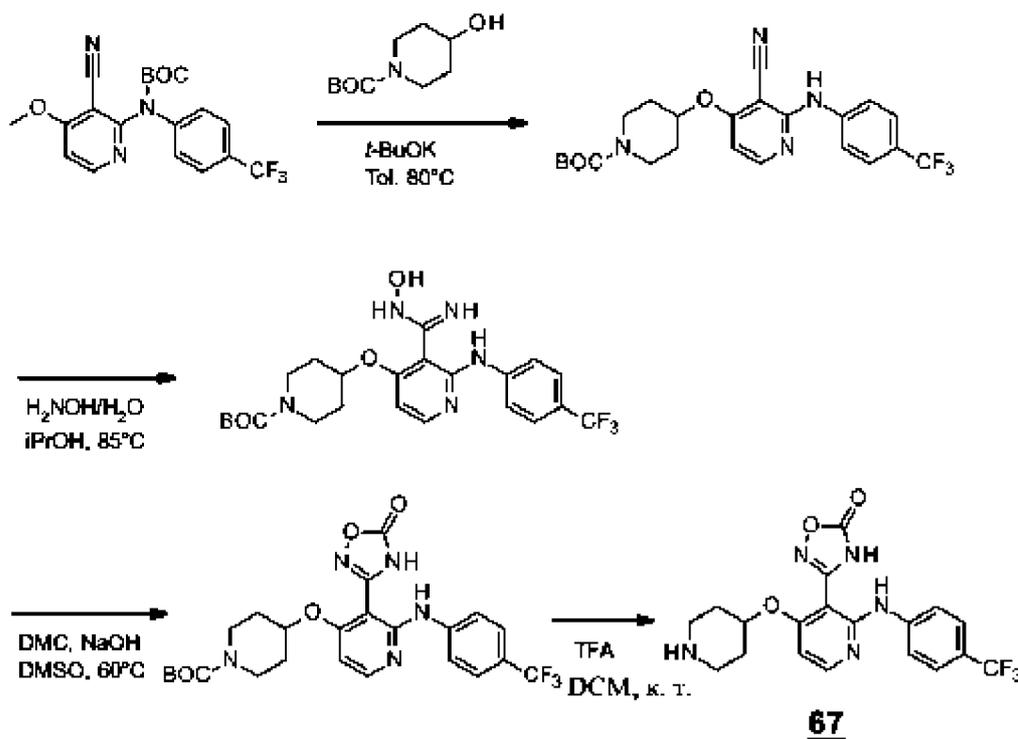
Стадия 3. Получение 3-[4-(2-морфолиноэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата

10 К перемешиваемой суспензии *t*-BuOK (180 мг, 1,59 ммоль) в Tol. (3 мл) добавляли *N*-(2-гидроксиэтил)морфолин (0,28 мл, 2,27 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-(3-циано-4-метокси-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (300 мг, 0,76 ммоль) в Tol. (2 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч. добавляли EA и смесь промывали 10% раствором лимонной кислоты в воде, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и обрабатывали с помощью TFA (0,85 мл; 11,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 0,5 ч. и концентрировали. Остаток суспендировали в *i*-PrOH (3 мл) и добавляли 50% раствор гидроксиламина в воде (0,66 мл; 11,3 ммоль). Суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 3 ч. Раствор концентрировали и затем разбавляли с помощью EA. Раствор промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Новый остаток растворяли в DMSO (4 мл) и добавляли DMC (0,19 мл; 2,26 ммоль) и NaOH (0,09 г; 2,26 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 ч. Добавляли EA и раствор промывали водой, 10% раствором лимонной кислоты в воде и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-[4-(2-морфолиноэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата (40 мг) в виде белого твердого вещества.

20

25

Получение примера 67: 3-[4-(4-пиперидилокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата

**67**

5 **Стадия 1. Получение *трет*-бутил-4-[[3-циано-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата**

К перемешиваемой суспензии *t*-BuOK (180 мг, 1,59 ммоль) в Tol. (3 мл) добавляли *N*-Boc-4-гидроксипиперидин (470 мг, 2,27 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин. и затем обрабатывали раствором *трет*-бутил-*N*-(3-циано-4-метокси-2-пиридил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамата (300 мг, 0,76 ммоль) (промежуточное соединение из примера 60, стадия 2) в Tol. (2 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EA и смесь промывали 10% раствором лимонной кислоты в воде, соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в EtOH (5 мл) и суспензию фильтровали, промывали с помощью EtOH и твердое вещество высушивали под вакуумом с получением *трет*-бутил-4-[[3-циано-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (122 мг) в виде белого твердого вещества. MS масса/заряд (+ESI): 463,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 3,61-

20

3,55 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H, перекрытие с H₂O), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-4-[[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2-[4-

5 **(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата**

К суспензии *трет*-бутил-4-[[3-циано-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,24 ммоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли 50% раствор гидроксиламина в воде (0,21 мл; 3,60 ммоль). Суспензию

10 нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в ЕА, промывали 10% раствором лимонной кислоты в воде, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-4-[[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-

15 MS масса/заряд (+ESI): 496,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-

(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата

20 К раствору *трет*-бутил-4-[[3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,24 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли DMC (0,06 мл; 0,71 ммоль) и NaOH (29 мг, 0,71 ммоль). Суспензию нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли ЕА и раствор промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в Et₂O и суспензию фильтровали с

25 получением *трет*-бутил-4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг) в виде белого твердого вещества.

MS масса/заряд (+ESI): 522,2 [M+H]⁺.

30 **Стадия 4. Получение 3-[4-(4-пиперидилокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата**

К суспензии *трет*-бутил-4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли по каплям TFA (0,13 мл; 1,71 ммоль). Раствор

перемешивали в течение 5 ч. и концентрировали. Остаток растирали в ЕА и суспензию фильтровали и промывали с помощью ЕА. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 3-[4-(4-пиперидилокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она, трифторацетата (55 мг) в виде белого твердого вещества.

Биологические примеры

Аналитические исследования *in vitro*

Анализ сдвига температуры плавления

Использовали анализ сдвига температуры плавления (TSA) для определения характеристик взаимодействия мишени *in vitro* на основе лиганд-зависимой термической стабилизации белка. His-меченный на N-концах TEAD2 человека (аминокислоты 217-447), экспрессированный и очищенный из *E. coli*, приобретали у Proteros biostructures (№ по кат. PR-0365). Реакции плавления проводили в белых 96-луночных планшетах для qPCR (Roche Diagnostics, кат. № 04729692001) в 20 мМ HEPES с pH 7, 100 мМ NaCl в присутствии 4x SYPRO orange (Sigma, кат. № S5692). Каждая лунка содержала 3 мкМ рекомбинантный TEAD2 и либо DMSO (контроль), либо экспериментальные соединения в конечной концентрации 7 мкМ. Общий объем составлял 20 мкл, и конечная концентрация DMSO составляла 1%. Планшет закрывали и анализировали в LightCycler 480 II (Roche Diagnostics) путем непрерывного считывания флуоресценции с применением набора фильтров 465-580 нм при нагревании от 25°C до 95°C с применением линейного градиента 1°C/мин. Значения температуры плавления определяли путем числовой дифференциации с применением программного обеспечения для анализа сдвига температуры плавления LightCycler (Roche Diagnostics). Сдвиги температуры плавления, обусловленные воздействием экспериментальных соединений по сравнению с контролем, выражали как ΔT_m (таблица 2).

Анализ TEAD с репортерным геном

Клеточную линию с репортером для TEAD приобретали у BPS Bioscience (кат. № 60618). Она содержит ген люциферазы светлячка под контролем восприимчивых к TEAD элементов, стабильно интегрированных в клетки MCF7 рака молочной железы человека. В пролиферирующих клетках исходный уровень нефосфорилированных YAP/TAZ находится в ядре и обуславливает TEAD-зависимую экспрессию

репортерного гена люциферазы. Клетки культивировали в соответствии с рекомендациями поставщика. Ингибирование активности репортерного гена для TEAD с помощью экспериментальных соединений измеряли с применением белых 96-луночных планшетов для культивирования клеток с прозрачным дном (Greiner Bio-One, кат. №. 655098). Клетки высевали при плотности 20000 клеток на лунку в 100 мкл среды для роста и планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂ до обработки. Экспериментальные соединения серийно разбавляли в DMSO до 200x необходимых значений конечной концентрации. 0,5 мкл аликвот DMSO или тестовых образцов затем смешивали в лунках и клетки дополнительно инкубировали в течение 24 часов. Люминесценцию затем измеряли на ридере Synergy 4 (BioTek) с применением системы анализа с использованием люциферазы ONE-Glo (Promega, кат. №. E6120) в соответствии с инструкциями производителя. Значения относительного ингибирования рассчитывали путем нормализации исходных данных с применением обработанных DMSO клеток (0% ингибирование) и лунок без клеток (100% ингибирование). Значения IC₅₀ рассчитывали путем подгонки данных зависимости ответа от концентрации к сигмоидальной 4-параметрической логистической модели. Соединения формулы (I) ингибируют активность репортерного гена для TEAD и связываются с TEAD, как указано в таблице 2.

20 **Таблица 2**

Пример	IC₅₀ для TEAD в RGA (нМ)	ΔTm (°C)
1	39	9,9
2	41	10,6
3	90	11,5
4	85	2
5	117	4,5
6	499	5
7	2840	0,5
8	1800	7,5
9	52	9,2
10	374	10,1
11	39	6,7

Пример	IC50 для TEAD в RGA (нМ)	ΔTm (°C)
12	44	7,5
13	95	10,3
14	2770	9,0
15	72	11,8
16	552	11,1
17	708	8,7
18	828	2,5
19	131	10,1
20	236	10,6
21	102	2,1
22	70	6,1
23	64	1,6
24	340	3,4
25	117	9,6
26	433	9,2
27	1540	0,4
28	557	6,1
29	503	7,3
30	4910	5,3
31	35	10,5
32	28	10,2
33	127	3,6
34	2120	0,4
35	3830	2,5
36	149	3,5
37	188	12,1
38	39	12,6
39	2820	9,3
40	109	13,4
41	6570	12,5
42	711	5,3

Пример	IC50 для TEAD в RGA (нМ)	ΔTm (°C)
43	930	6,6
44	225	11,6
45	1350	6,0
46	407	7,1
47	72	18,0
48	507	1,9
49	649	0,6
50	37	12,2
51	135	5,1
52	179	5,1
53	815	3,7
54	357	0,9
55	281	1,0
56	767	4,3
57	388	4,1
58	13700	3,0
59	2750	6,7
60	465	1,3
61	147	2,9
62	61	5,5
63	1550	3,4
64	268	4,2
65	81	6,0
66	1470	0,4
67	10700	7,1

Исследование эффективности с ксенотрансплантатом опухоли NCI-H226

Методика

5 Самкам BALB/с бестимусных мышей (GemPharmatech Co., Ltd) подкожно инокулировали 10x10⁶ опухолевых клеток NCI-H226 (ATCC, CRL-5826) в 0,2 мл PBS, смешанного с Matrigel (1:1) (Corning). Распределение случайным образом в шесть

групп (n=8 животных на группу) проводили, когда средний размер опухоли достигал значения примерно 150 (100-200) мм³, после чего начинали обработку с помощью лекарственного средства. Животным вводили дозу каждый день перорально в указанных значениях концентрации с применением желудочного зонда. Объем дозирования составлял 10 мл/кг на мышь, при этом объем регулировали относительно веса тела мыши. Контроль со средой-носителем (водой, содержащей 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (Sigma-Aldrich, № H3785) и 0,5% Tween 80 (Sigma-Aldrich, № P1754)) вводили таким же образом. Объемы опухоли измеряли дважды в неделю по двум размерам с применением штангенциркуля и объем выражали в мм³ с применением формулы “ $V = (L \times W^2)/2$ ”, где V представляет собой объем опухоли, L представляет собой длину опухоли (самый длинный размер), и W представляет собой ширину опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L).

Протоколы работы с животными были рассмотрены и одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IACUC) в CrownBio. Во время исследования уход и применение животных проводили в соответствии с правилами Ассоциации по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными (AAALAC).

Результаты

При значениях концентрации 50, 125 и 250 мг/кг, вводимых перорально ежедневно, соединение из примера 2 вызывало противоопухолевый ответ в ксенотрансплантата NCI-H226 с конечными значениями $\Delta T/C$ 0,27, 0,13 и 0,017 соответственно в день 62 (показано на фигуре 1). Все сравнения между группой с обработкой средой-носителем и обработанными группами в значительной степени отличались (**** $p < 0,0001$).

Статистические анализы результатов проводили с применением однофакторного ANOVA (тест Тьюки). $\Delta T/C$ = отличие между исходным и конечным средним размером опухоли у мышей, обработанных лекарственным средством/обработанных средой-носителем.

Фармакодинамические (PD) исследования с ксенотрансплантатом опухоли MSTO-211H

Методика

Самкам мышей CB.17 SCID (Charles River) подкожно инокулировали 5×10^6 опухолевых клеток MSTO-211H (ATCC, CRL-2081) в 0,1 мл PBS, смешанного с Matrigel (1:1) (BD Biosciences). Распределение случайным образом в две группы

проводили, когда средний размер опухоли достигал значения примерно 300-400 мм³, после чего начинали обработку с помощью лекарственного средства.

Животным вводили дозы каждый день перорально в указанных значениях

5 концентрации соединения из примера 2 или соединения из примера 11 с применением желудочного зонда. Объем дозирования составлял 10 мл/кг на мышь, при этом объем регулировали относительно веса тела мыши. Контроль со средой-носителем (водой, содержащей 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (Sigma-Aldrich, № H9262) и 0,5% Tween 80 (Sigma-Aldrich, № P1754)) вводили таким же образом.

10 Протоколы работы с животными были рассмотрены и одобрены IACUC в Charles River Discovery Services, Северная Каролина (CR Discovery Services). Программа ухода за животными и их применением в CR Discovery Services аккредитована Ассоциацией по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными (AAALAC), которая
15 обеспечивает соответствие принятым стандартам для ухода и применения лабораторных животных.

Анализ маркера PD проводили в отношении опухолей, которые собирали у животных через 3 часа после получения последней дозы. Опухоли делили пополам, при этом одну
20 половину применяли для анализа белка, и одну половину применяли для анализа РНК. Половины опухолевой ткани для экстракции белка быстро замораживали, хранили при -80°C и лизировали в буфере для лизиса клеток (Cell Signaling, № 9803S) и разрушали с применением пробирок GentleMACS™ M (MiltenyiBiotec, № 130096335), подвергали действию прибора GentleMACS™ (MiltenyiBiotec). Лизаты опухолей с белками
25 получали и анализировали с применением стандартных процедур Вестерн-блоттинга. Применяемые антитела представляли собой CTGF (D8Z8U) (Cell Signaling, № 86641) и GAPDH (14C10) (Cell Signaling, № 2118), с последующими применяемыми вторичные антитела к иммуноглобулинам кролика, конъюгированные с HRP (Cell Signaling, № 7074). Визуализацию проводили на Fusion Solo™ S Imager (Vilber). Половины опухоли,
30 предназначенные для экстракции РНК, предварительно обрабатывали раствором для стабилизации RNeasy® (ThermoFisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителя, быстро замораживали и хранили при -80°C. Предварительно обработанные опухолевые ткани разрушали как описано выше. РНК экстрагировали с применением набора RNeasy® Plus (Qiagen, № 74136), включающего стадию с

применением QIAshredder™ (Qiagen, № 79656) в соответствии с инструкциями производителя. Для анализов с помощью количественного ПЦР (qPCR) РНК преобразовывали в cDNA, следуя инструкциям производителя (SuperScript™ III First-Strand Synthesis для RT-PCR, Invitrogen, № 18080-051). Разбавленный образец с cDNA применяли для анализа экспрессии каждого гена с помощью LightCycler® 480 SYBR Green I (Roche, № 04887352001). Для подтверждения специфичности после каждой процедуры ПЦР следовал анализ кривой плавления. Повышение интенсивности флуоресценции анализировали с помощью специфичного для прибора программного обеспечения (Roche, LightCycler® 480 II), и среднее количество рассчитывали из двух или трех повторностей процедур ПЦР для каждого образца с применением способа с $\Delta\Delta C_t$.

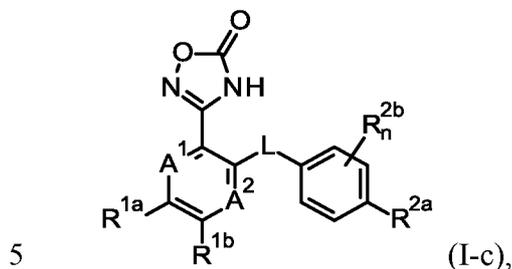
Результаты

Транскрипционная мишень семейства TEAD CTGF была подвергнута отрицательной регуляции на уровне mRNA и белка во всех обработанных соединением опухолях, которые были выделены через 3 часа после получения последней дозы (показано на фигурах 2 и 3). Данный результат соответствует непосредственному ингибированию семейства TEAD с помощью описанных соединений. Конкретно, при нормализации уровней mRNA CTGF до уровней mRNA актина в опухолях соответствующих животных обработка соединением из примера 2 в дозе 250 мг/кг перорально ежедневно x 8 приводила к снижению уровня mRNA CTGF на 28%. Подобные результаты наблюдали при оценке уровней mRNA CTGF у животных, обработанных соединением из примера 11. В данном случае обработка с помощью 250 мг/кг перорально ежедневно x 5 приводила к снижению уровня mRNA CTGF на 32%.

25

Настоящее изобретение может быть определено с помощью следующих пронумерованных пунктов.

Пункт 1. Соединение формулы (I-c),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)-;

A2 представляет собой -N=;

L представляет собой -NH-;

10 R1a представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NHR₅, -N(R₅)₂ или -OC1-C3алкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород;

15 R2a представляет собой галоген, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил или -OC1-C4галогеналкил;

R2b представляет собой галоген;

R3 представляет собой водород;

R4 представляет собой -OH или -NH₂;

каждый R5 независимо представляет собой C1-C3алкил (*n*-алкил); и

20 *n* равняется 0 или 1.

Пункт 2. Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой -N=.

25 Пункт 3. Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой -C(R3)-.

Пункт 4. Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)-;

A2 представляет собой -N=;

5 L представляет собой -NH-;

R1a представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ или -OCH₃;

R1b представляет собой водород;

R2a представляет собой -CF₃, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃;

R3 представляет собой водород;

10 n равняется 0.

Пункт 5. Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из одного из следующих соединений:

3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

15 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[3-[4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

20 3-[6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[6-(2-аминоэтил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[3-[2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она.

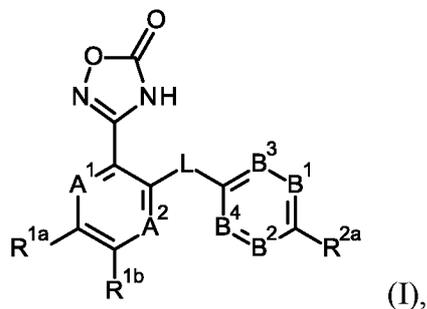
25 Пункт 6. Соединение формулы (I-c), определенное в любом из пунктов 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении неопластического заболевания у субъекта, выбранного из млекопитающего, где соединение формулы (I-c) является таким, как определено в любом из пунктов 1-5.

30 Пункт 7. Соединение формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с пунктом 6, где неопластическое заболевание представляет собой рак.

Пункт 8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I-c), определенное в любом из пунктов 1-5, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

L представляет собой -NH-;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=;

10 B3 и B4 независимо представляют собой -C(R2b)=;

не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода;

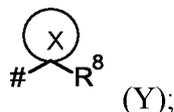
R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно
замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)),
-NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-

15 C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-
алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;

R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-, в котором один или
два несмежных СН необязательно заменены на N;

20 R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, циклопропил,
циклобутил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-C6циклоалкил, цикл Q, -SF₅ или группу Y,



где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R8

представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или C1-C6алкил-
25 CN;

R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил, -OCH₃ или -O-
галогенметил;

- R3 представляет собой водород, галоген, C1-Сбалкил, -OC1-Сбалкил, -О-цикл Р, -О-цикл Q1, -C1-Сбалкил-R9, -OC1-Сбалкил-R9, где в каждой алкильной группе или фрагменте в вышеуказанном один неконцевой -CH₂- может быть заменен на -NH- или -О-, и при этом каждая алкильная группа или фрагмент в вышеуказанном могут быть
- 5 замещены одним или несколькими атомами галогена, где R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C1-C2алкил), -C(=O)N(C1-C2алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-C1-C2алкил, -C(=O)-C1-C2алкил, -NH(C=O)-C1-C2алкил, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл Р или цикл Q1;
- 10 R1a и R3 вместе могут образовывать фрагмент -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, в котором одно из звеньев -CH₂- необязательно заменено на -NH-;
- R4 представляет собой -OH или -NH₂;
- R6 представляет собой C1-Сбалкил, C1-Сбгалогеналкил или C1-С4алкилен-С3-Сбциклоалкил;
- 15 цикл Р представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним – тремя R10;
- цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7;
- 20 цикл Q1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним – тремя R7a; и
- каждый из R7, R7a и R10 независимо представляет собой C1-С4алкил.
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей
- 25 мере один из A1 и A2 представляет собой -N=.
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой -C(R3)=, и A2 представляет собой -N=.
- 30 4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -N=.
5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -CH=.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой $-C(R3)=$, A2 представляет собой $-N=$, и R3 является отличным от водорода.
- 5
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A1 представляет собой $-C(R3)=$, и A2 представляет собой $-CH=$.
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где B1, B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$.
- 10
9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где B1 и B2 представляют собой $-N=$, и B3 и B4 представляют собой $-CH=$.
- 15
10. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где B1 представляет собой $-CH=$, B2 представляет собой $-N=$, и B3 и B4 представляют собой $-CH=$.
11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где B1, B2 и B4 представляют собой $-CH=$, и B3 представляет собой $-C(R2b)=$, и R2b является отличным от водорода.
- 20
12. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где B2, B3 и B4 представляют собой $-CH=$, и B1 представляет собой $-C(R2b)=$, и R2b является отличным от водорода.
- 25
13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент $-CH=CH-CH=CH-$.
- 30
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где

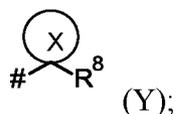
R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3алкил(*n*-алкил)-NH₂, C1-C3алкил(*n*-алкил)-OH, -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или C1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или -NH₂; и

по меньшей мере один из R1a и R1b является водородом, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, SF₅ или группу Y,



где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R⁸ представляет собой галоген, циано, -C1-C4алкил, -C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN; и

R2b представляет собой водород или -OCH₃.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, -C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или -O-цикл P;

R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним – тремя R7a; и

каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

A2 представляет собой -N= или -CH=;

L представляет собой -NH-;

B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=;

B3 и B4 независимо представляют собой -C(R2b)=;

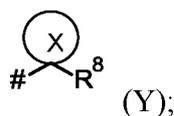
не более чем один R2b при B1, B2, B3 и B4 является отличным от водорода;

5 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3алкил(*n*-алкил)-NH₂, C1-C3алкил(*n*-алкил)-OH, -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или C1-C3галогеналкил (*n*-алкил);

R1b представляет собой водород, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-алкил) или -NH₂;

10 по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород, или R1a и R1b вместе образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

R2a представляет собой C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил, -OC1-C4алкил, -OC1-C4галогеналкил, -SF₅ или группу Y,



15 где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано, C1-C4алкил, C1-C4галогеналкил или -C1-C4алкил-CN;

R2b представляет собой водород или -OCH₃;

R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, C1-C4алкил, -OC1-C4алкил-R9, -OC1-C2алкил-NH-C1-C2алкил-R9 или -O-цикл P;

20 R9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC1-C2алкил, -NH₂, -NH(C1-C2алкил), -N(C1-C2алкил)₂, -NH-S(O)₂-C1-C2алкил, цикл P или цикл Q1;

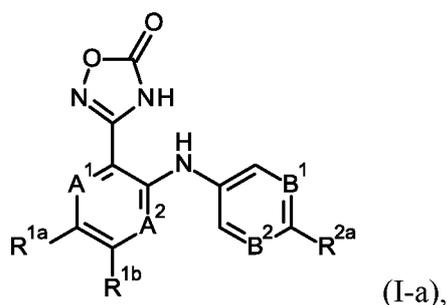
цикл P представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним – тремя R10;

цикл Q1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный

25 одним – тремя R7a; и

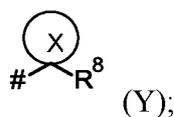
каждый из R7a и R10 представляет собой метил.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a),



где

- 5 A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;
 A2 представляет собой -N= или -CH=;
 B1 и B2 независимо представляют собой -N= или -C(R2b)=, где не более чем один R2b при B1 и B2 является отличным от водорода;
 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно
 10 замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)),
 -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-
 C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);
 R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-
 алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂;
 15 R1a и R1b вместе могут образовывать фрагмент -CH=CH-CH=CH-;
 R2a представляет собой галоген, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил, циклопропил,
 циклобутил, -OR₆, -NHC(=O)-C3-C6циклоалкил, цикл Q, -SF₅ или группу Y,



- где X представляет собой 3- или 4-членное карбоциклическое кольцо, и R8
 20 представляет собой галоген, циано, C1-C6алкил, C1-C6галогеналкил или -C1-C6алкил-
 CN;
 R2b представляет собой водород, галоген, метил, -NH₂, галогенметил, -OCH₃ или -O-
 галогенметил;
 R3 представляет собой водород, галоген, C1-C6алкил, -OC1-C6алкил, -O-цикл P, -O-
 25 цикл Q1, -C1-C6алкил-R9 или -OC1-C6алкил-R9, где в каждой алкильной группе или
 фрагменте в вышеуказанном один неконцевой -CH₂- может быть заменен на -NH- или
 -O-, и при этом каждая алкильная группа или фрагмент в вышеуказанном может быть

замещена одним или несколькими атомами галогена, где R⁹ представляет собой галоген, циано, гидроксил, -OC₁-C₂алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -NH-S(O)₂-C₁-C₂алкил, цикл Р или цикл Q₁;

R_{1a} и R₃ вместе могут образовывать фрагмент -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 5 в котором одно из звеньев -CH₂- обязательно заменено на -NH-;

R₄ представляет собой -ОН или -NH₂;

R₆ представляет собой C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил или C₁-C₄алкилен-С₃-
 С₆циклоалкил;

цикл Р представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное
 10 гетероциклическое кольцо, каждое из которых обязательно замещено одним – тремя
 R₁₀;

цикл Q представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых
 обязательно замещен одним – тремя R₇;

цикл Q₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых
 15 обязательно замещен одним – тремя R_{7a}; и
 каждый из R₇, R_{7a} и R₁₀ независимо представляет собой C₁-C₄алкил.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где в
 соединении формулы (I-a),

20 A₁ представляет собой -N= или -C(R₃)=;

A₂ представляет собой -N= или -CH=;

необязательно по меньшей мере один из A₁ и A₂ представляет собой -N=;

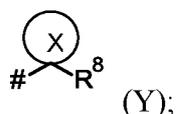
B₁ и B₂ независимо представляют собой -N= или -C(R_{2b})=, где не более чем один R_{2b}
 при B₁ и B₂ является отличным от водорода;

25 R_{1a} представляет собой водород, хлор, метил или -NH₂;

R_{1b} представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂;

по меньшей мере один из R_{1a} и R_{1b} представляет собой водород, или R_{1a} и R_{1b} вместе
 образуют фрагмент -CH=CH-CH=CH-;

R_{2a} представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄галогеналкил, -OC₁-C₄алкил, -OC₁-
 30 C₄галогеналкил, SF₅ или группу Y,



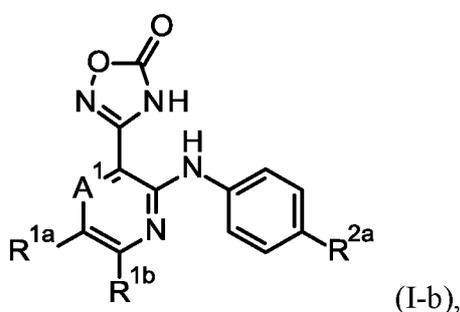
где X представляет собой 3-членное карбоциклическое кольцо, и R8 представляет собой галоген, циано или галогенметил;

R2b представляет собой водород или -OCH₃; и

5 R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, -OC1-C3алкил-галоген или -OC1-C3алкил-OCH₃.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2a представляет собой *трет*-бутил, -CF₃, -O-CF₃, 1-CF₃-циклопропил или SF₅.

10 21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b),



где

A1 представляет собой -N= или -C(R3)=;

15 R1a представляет собой водород, хлор, метил или -NH₂;

R1b представляет собой водород, метил, метокси или -NH₂;

по меньшей мере один из R1a и R1b представляет собой водород;

R2a представляет собой *трет*-бутил, 1-(CF₃)циклопропил, -CF₃, -O-CF₃ или SF₅; и

20 R3 представляет собой водород, галоген, -OC1-C4алкил, -OC1-C3алкил-галоген или -OC1-C3алкил-OCH₃.

22. Соединение, выбранное из одного из следующих соединений или их фармацевтически приемлемой соли:

3-[2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

25 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[3-[4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[6-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

3-[6-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

- 3-[6-(гидроксиметил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[6-(2-аминоэтил)-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 5 3-[3-[2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-2-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-метокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 10 3-[5-метокси-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-фтор-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[4-(циклопропилметокси)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-(4-трет-бутиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-(4-изопропиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 15 3-[3-(4-этиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-(4-тиазол-2-иланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[3-фтор-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[3-хлор-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[2-метокси-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 20 3-[3-[3-метокси-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]амино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 25 она;
- 3-[4,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- N*-[4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбоксамида;
- 3-[4-метил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 30 3-[3-(4-фениланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[4-хлор-3-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[5-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[6-метил-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[3-[3-амино-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;

- 3-[3-[2-амино-4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
N-[6-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]ацетамида;
- 3-[5-амино-3-[4-(трифторметил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 5 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]хиноксалин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]фенил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[3-(4-циклопропиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[3-[4-[1-(трифторметил)циклопропил]анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 10 3-[3-(4-циклобутиланилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 1-[4-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиразин-2-ил]амино]фенил]циклобутанкарбонитрила;
 3-[3-(4-хлоранилино)пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[5-хлор-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 15 3-[5-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[5-(метиламино)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[5,6-диметил-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[2-(4-хлоранилино)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 20 3-[3-[4-(трифторметил)анилино]-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-4-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[3-[4-(пентафтор-λ6-сульфанил)анилино]пиразин-2-ил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 25 3-[4-изопропокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[4-трет-бутокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[4-[2-(2-гидроксиэтиламино)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
 3-[4-(2-аминоэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 30 *N*-[2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этил]ацетамида;
N-[2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]этил]метансульфонамида;

- 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]уксусной кислоты;
- 2-[[3-(5-оксо-4*H*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-[4-(трифторметил)анилино]-4-пиридил]окси]ацетамида;
- 5 3-[4-(2-морфолиноэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-[2-(2-пиридил)этокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 10 3-[4-(2-метоксиэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-[(1-метилциклопропил)метокси]-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-тетрагидропиран-4-илокси-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 15 3-[4-(2-фторэтокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она;
- 3-[4-(3-метокси-3-метилбутокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она и
- 20 3-[4-(4-пиперидилокси)-2-[4-(трифторметил)анилино]-3-пиридил]-4*H*-1,2,4-оксадиазол-5-она.

23. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении неопластического заболевания у субъекта, выбранного из млекопитающего.

25

24. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения неопластического заболевания у субъекта, выбранного из млекопитающего.

30

25. Способ лечения неопластического заболевания у субъекта, выбранного из млекопитающего, включающий введение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически приемлемом количестве указанному субъекту.

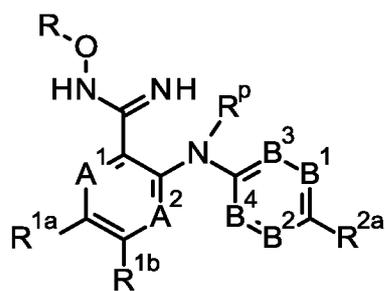
26. Соединение, применение или способ по любому из пп. 20-22, где неопластическое заболевание представляет собой рак.

27. Соединение, применение или способ по п. 25, где рак опосредован модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD.

28. Соединение, применение или способ по любому из пп. 23-27, где субъект представляет собой человека.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Соединение формулы (Int-I),



(Int-I),

где A1, A2, B1, B2, B3, B4, R1a, R1b и R2a являются такими, как определено для соединений формулы (I) в любом из пп. 1-21, и при этом если R1a, R1b и R2a включают аминный фрагмент, аминный фрагмент может быть защищен с помощью защитной группы, такой как *трет*-бутилкарбамат (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат, ацетамид, трифторацетамид, фталимид, бензиламин, тритиламин, бензилиденамин или *п*-толуолсульфонамид, предпочтительно *трет*-бутилкарбамат (Boc);

где R представляет собой водород или -C(=O)-O-C1-C4алкил, где алкил необязательно замещен одним – тремя атомами галогена, или R представляет собой -C(=O)-O-фенил,

где фенил необязательно замещен группой NO₂; и

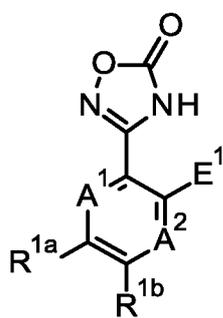
R^p представляет собой водород или защитную группу, такую как *трет*-бутилкарбамат (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат, ацетамид, трифторацетамид, фталимид, бензиламин, тритиламин, бензилиденамин или *п*-толуолсульфонамид;

и при этом соединение формулы (Int-I) не представляет собой следующее соединение:
бензолкарбоксимидамид, N-гидрокси-2-[(4-метилфенил)амино]-.

31. Соединение формулы (Int-I) по п. 30, где

- 5 A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -N=; или
A1 представляет собой -N=, и A2 представляет собой -CH=; или
A1 представляет собой -C(R3)=, и A2 представляет собой -N=; или
A1 представляет собой -C(R3)=, и A2 представляет собой -CH=.

10 32. Соединение формулы (Int-II),



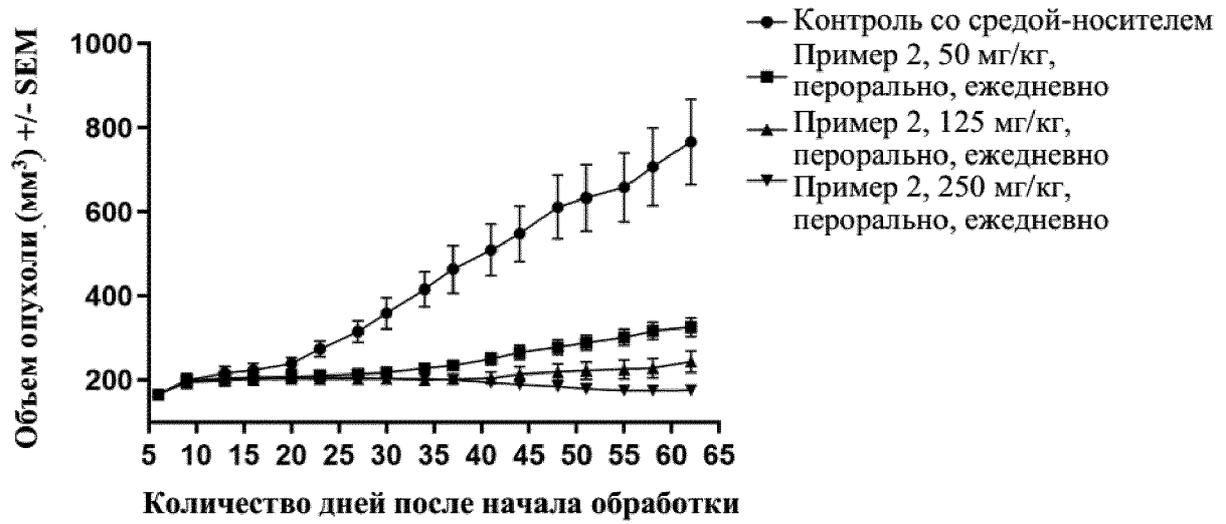
(Int-II),

где A1, A2, R1a и R1b являются такими, как определено для соединений формулы (I) в
любом из пп. 1-21, и при этом E1 представляет собой галоген или уходящую группу,
выбранную из перфторалкилсульфоната и сложного эфира сульфоновой кислоты, и при

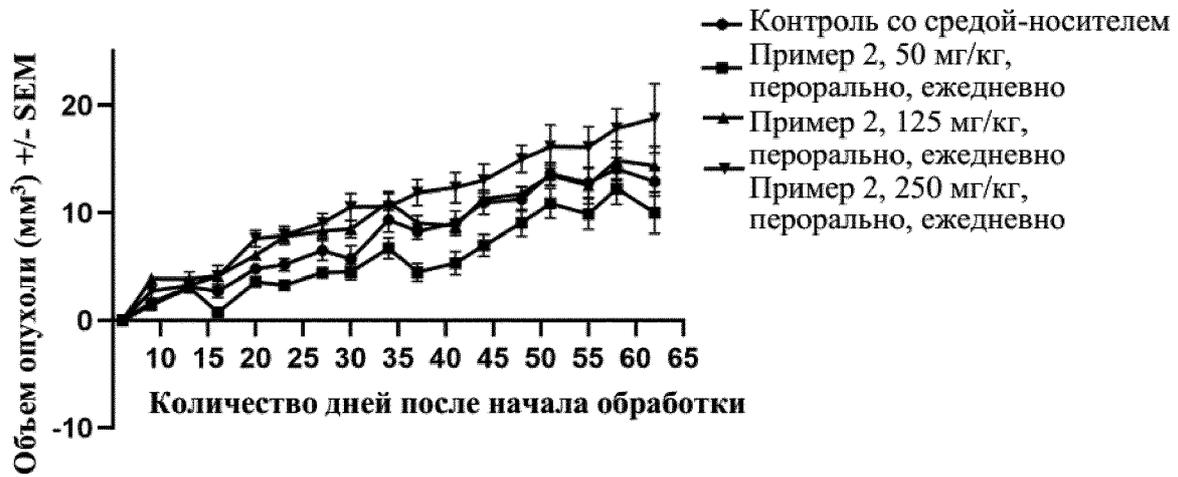
15 это соединение не представляет собой следующие соединения:

- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(3-хлор-2-хиноксалинил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(3-хлор-2-пиридинил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-6-хлорфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,5-дибромфенил)-;
20 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-йодфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-6-фторфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-4-метилфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-метоксифенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4,5-дифторфенил)-;
25 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(5-бром-2-хлорфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,5-дихлорфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-фторфенил)-;
1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-фторфенил)-;

- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-метоксифенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-бром-2-хлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-6-метоксифенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-метилфенил)-;
- 5 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4-хлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-5-хлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлор-4-фторфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2,5-дифторфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2,6-дифторфенил)-;
- 10 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2-фторфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(4-амино-2-хлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,4-дихлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бромфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-;
- 15 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2,6-дихлорфенил)-;
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-хлорфенил)- и
- 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 3-(2-фторфенил)-.
- 20 33. Соединение формулы (Int-II) по п. 32, где по меньшей мере один из A1 и A2 представляет собой -N=.
34. Соединение формулы (Int-II) по п. 32 или п. 33, где A1 и A2 представляют собой -N=;
- 25 R1a представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), необязательно замещенный одним R4, или R1a представляет собой -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)), -NH(C(=O)-C1-C2алкил), -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂, -OC1-C3алкил (*n*-алкил), C1-C3галогеналкил (*n*-алкил) или -OC1-C3галогеналкил (*n*-алкил);
- R1b представляет собой водород, галоген, C1-C3алкил (*n*-алкил), -OC1-C3алкил (*n*-
- 30 алкил), -NH₂, -NH(C1-C3алкил (*n*-алкил)) или -N(C1-C3алкил (*n*-алкил))₂; и
- R4 представляет собой -OH или -NH₂.



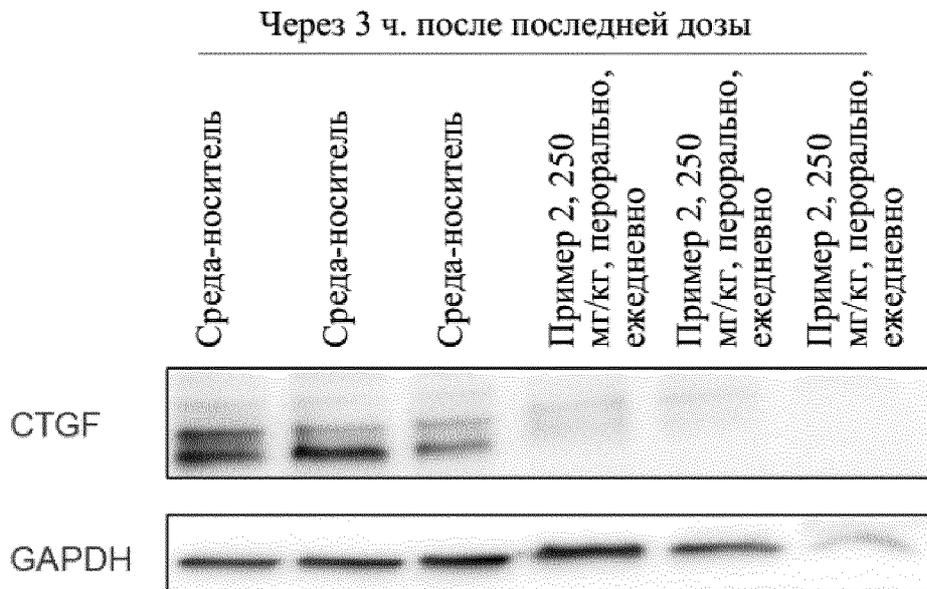
Фигура 1А



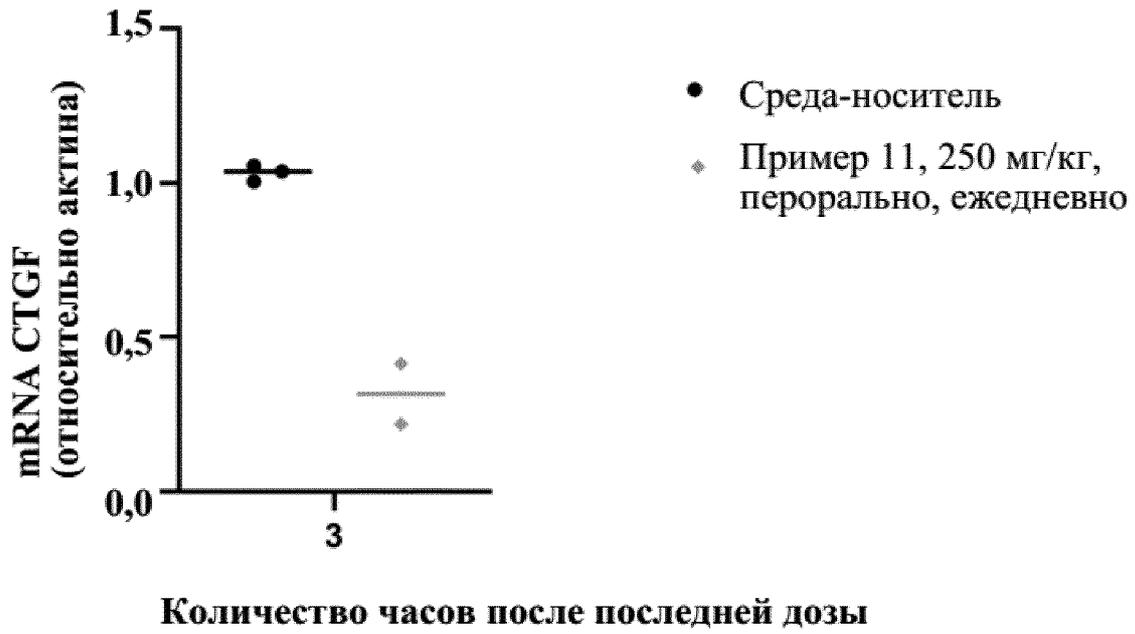
Фигура 1В



Фигура 2А

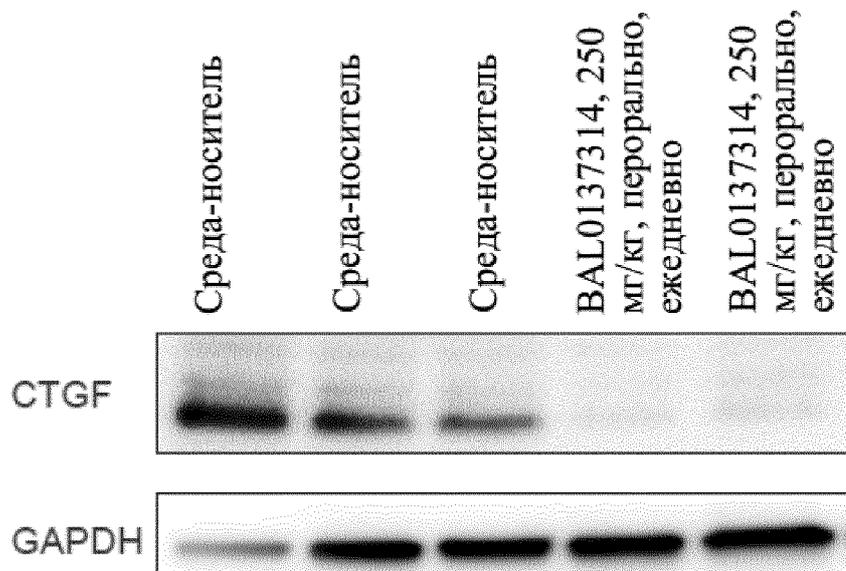


Фигура 2В



Фигура 3А

Через 3 ч. после последней дозы



Фигура 3В