

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290682 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.06.14(22) Дата подачи заявки  
2020.08.24(51) Int. Cl. A61P 11/00 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 1,3-ФЕНИЛГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/892,664

(32) 2019.08.28

(33) US

(86) PCT/IB2020/057905

(87) WO 2021/038426 2021.03.04

(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

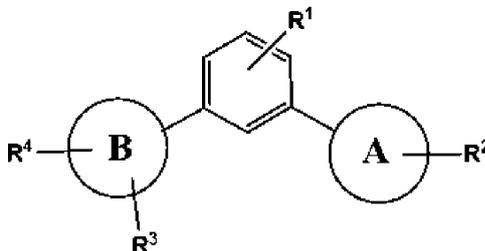
(72) Изобретатель:

Эдкок Клэр, Эксфорд Джейк, Хоу  
Ин, Ким Хиунгчул, Шэнь Ипин,  
Смит Никола, Соловей Кэтрин Фукс,  
Сунг Моо Дзе (US), Лайтфут Меган,  
Маццакани Алессандро, Стэнли  
Эмили (GB), Уайтхед Льюис (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям формулы (I)



где все переменные являются такими, как определено в описании; обладающим способностью модулировать активность ТМЕМ16а. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ изготовления соединений по настоящему изобретению и пути их терапевтического применения. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы их получения, их медицинского применения, в частности их применения в лечении и ведении заболеваний или нарушений, включая COPD, бронхоэктаз, астму, муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию, хронический бронхит, инфекции дыхательных путей (острые и хронические; вирусные и бактериальные), карциному легкого.

A1

202290682

202290682

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572533EA/022

### ЗАМЕЩЕННЫЕ 1,3-ФЕНИЛГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится замещенным 1,3-фенилгетероарильным производным и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сокристаллам, композициям на основе таких соединений, либо в отдельности, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством, к способам их получения, к их применению в лечении заболеваний, к их применению либо в отдельности, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством и необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем в изготовлении фармацевтических препаратов, к применению фармацевтических препаратов в лечении заболеваний и к способу лечения указанных заболеваний, включающему введение замещенных 1,3-фенилгетероарильных производных теплокровным животным, в частности человеку.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) представляет собой хроническое воспалительное заболевание легкого, характеризующееся постоянными респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты) и малообратимым ограничением поступления воздуха, которое вызвано аномалиями дыхательных путей и/или альвеолярными аномалиями, обычно обусловленными значительным воздействием токсичных частиц/газов, в частности сигаретного дыма и дыма, вызванного горением биомассы. Хроническое ограничение поступления воздуха обусловлено комбинацией заболевания периферических дыхательных путей (обструктивного бронхолита) и разрушения паренхимы (эмфиземы).

COPD является очень важным заболеванием, занимающим десятое место среди основных причин смерти во всем мире (GBD 2015 Mortality and Causes of Death 2016). COPD связана с эпизодическими периодами ухудшения симптомов, называемых обострениями. Обострения являются одними из наиболее распространенных причин поступления в больницу и также являются важными событиями в естественном течении COPD, которые приводят к ухудшению функции легкого (Donaldson et al., 2002).

Текущий стандарт лечения в введении COPD заключается в назначении пациентам, испытывающим симптомы и обострения, бронходилататоров короткого и длительного действия (LABA/LAMA) +/- ингаляционных кортикостероидов (ICS). Было показано, что муколитики обладают небольшими и противоречивыми преимуществами в отношении уменьшения частоты обострений, и эффективность муколитиков в дополнение к максимальным ингаляционным средствам лечения еще не была установлена (Wedzicha et al 2017). Таким образом, несмотря на доступные в настоящее время средства лечения практически 70% пациентов остаются в значительной степени ограниченными одышкой

(mMRC  $\geq 2$ ), и 40% испытывают  $\geq 2$  средних или  $\geq 1$  тяжелых обострений в год (Mullerova et al., 2017).

TMEM16A был идентифицирован как кальций-активируемый хлоридный канал (см., например, Yang et al., Nature, 455:1210-1215 (2008)). Он также известен под некоторыми другими названиями, такими как ANO1, TAOS2, ORAOV2 и DOG-1. TMEM16A принадлежит к семейству мембранных белков аноктамина/TMEM16. Данное семейство включает другие члены, такие как TMEM16B-K. Все белки TMEM16 имеют подобную предполагаемую топологию, состоящую из десяти трансмембранных сегментов и цитозольных N- и C-концов (см., например, Galletta, Biophysical J. 97:3047-3053, (2009); Dang et al., Nature, v. 552, pp. 426-429, 2017).

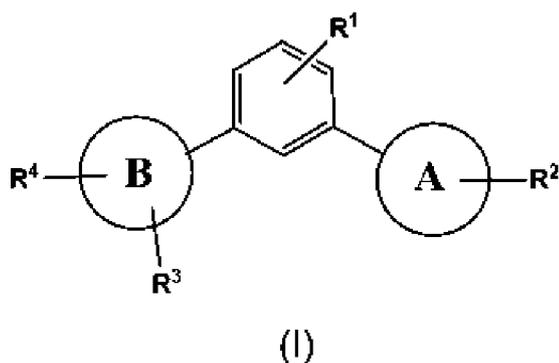
Кальций-активируемые хлоридные каналы участвуют во множестве физиологических процессов, включающих транс-эпителиальную секрецию, возбуждение сердца и нейронов, передачу сенсорных сигналов, сокращение гладких мышц и фертилизацию. TMEM16A потенциально вовлечен в секрецию бронхоальвеолярной жидкости, обоняние и фототрансдукцию, нейронную и сердечную возбудимость и регуляцию тонуса сосудов, в том числе перистальтике кишечника (см., например, Galletta, 2009).

TMEM16A представляет собой кальций-активируемый хлоридный канал, экспрессируемый в эпителии дыхательных путей. TMEM16A обеспечивает обходной путь для секреции эпителиального хлорида в отсутствие регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), как например в случае заболевания муковисцидоза. Средство, потенцирующее TMEM16A, способствует постоянному потоку хлорида из эпителия легкого с нарушением ионного транспорта (COPD/CF), способствуя секреции слизи, улучшая мукоцилиарный клиренс (МСС), снижая частоту возникновения инфекционных обострений и улучшая прогноз для пациентов с бронхоэктазом, COPD, астмой и муковисцидозом.

Ввиду вышеизложенного, полагают, что средства, потенцирующие TMEM16A, формулы (I) имеют значение при лечении и/или предупреждении хронического бронхита, COPD, бронхоэктаза, астмы, муковисцидоза, первичной цилиарной дискинезии, инфекций дыхательных путей (острых и хронических; вирусных и бактериальных), карциномы легкого и связанных нарушений.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I):



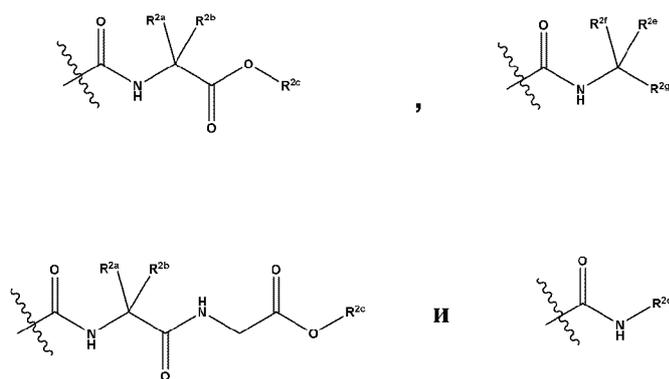
где

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома, выбранные из N и O;

кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, где по меньшей мере один из указанных гетероатомов представляет собой N, или кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N;

$R^1$  представляет собой водород или галоген;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



где

$R^{2a}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен галогеном, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

$R^{2b}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или  $R^{2b}$ , взятый вместе с  $R^{2a}$ , образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{2c}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

$R^{2d}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и нитрила;

$R^{2e}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

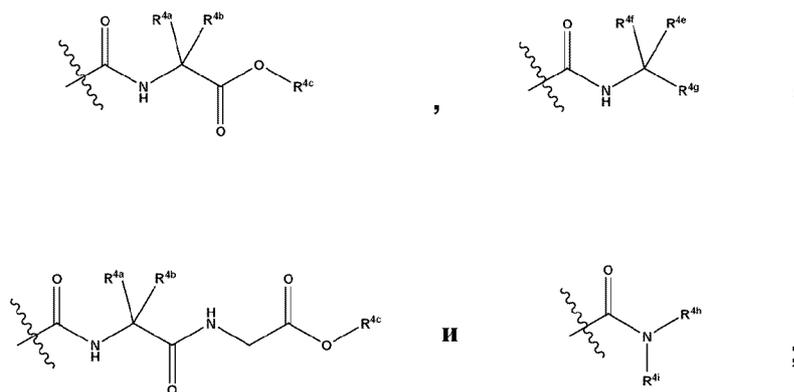
$R^{2f}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

необязательно замещенное (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>2e</sup>, взятый вместе с R<sup>2f</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент необязательно замещен галогеном или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

R<sup>3</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий O; где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галогена, диэтилфосфата, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, NH-бензила, O-бензила, бензо[d][1,3]диоксола, изоиндолинила, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NH(CHR<sup>5</sup>)C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из



где

R<sup>4a</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R<sup>4b</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или R<sup>4b</sup> взят вместе с R<sup>4a</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4c</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

R<sup>4e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>4f</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное нитрилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>4e</sup> взят вместе с R<sup>4f</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент

необязательно замещен галогеном или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

R<sup>4h</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и нитрила;

R<sup>4i</sup> представляет собой H, или R<sup>4i</sup>, взятый вместе с R<sup>4h</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; и

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сокристаллу.

Другой аспект настоящего изобретения относится к полиморфам и солям соединений формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы и фармацевтический носитель. Такие композиции можно вводить в соответствии со способом по настоящему изобретению, как правило, как часть терапевтической схемы для лечения или предупреждения состояний и нарушений, опосредованных потенцированием ТМЕМ16А. В конкретном аспекте фармацевтические композиции могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных терапевтически активных ингредиентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В более конкретном аспекте дополнительный терапевтически активный ингредиент представляет собой средство для лечения COPD и связанных нарушений.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим соединения по настоящему изобретению и другие терапевтические средства для применения в качестве лекарственного препарата в лечении пациентов, имеющих нарушения, опосредованные потенцированием ТМЕМ16А. Такие комбинации можно вводить в соответствии со способом по настоящему изобретению, как правило, как часть терапевтической схемы для лечения или предупреждения COPD и связанных нарушений.

Другой аспект настоящего изобретения относится к полиморфам, гидратам и сольватам соединения формулы (I).

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1А. XRPD моногидратной формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-

(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 1B. DSC-термограмма моногидратной формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 1C. DSC-термограмма микронизированной моногидратной формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 2A. XRPD метастабильной гидратной формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 2B. DSC-термограмма метастабильной гидратной формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 3A. XRPD безводной формы А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 3B. DSC-термограмма безводной формы А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 4A. XRPD безводной формы В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 4B. DSC-термограмма безводной формы В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

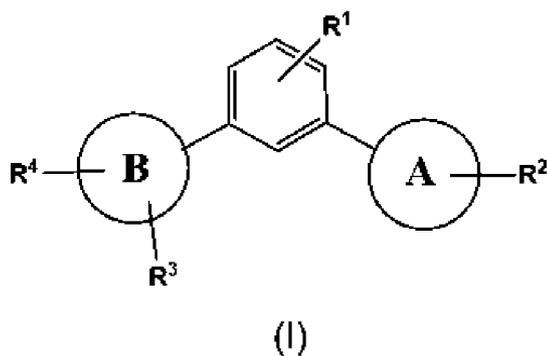
Фигура 5A. XRPD безводной формы С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

Фигура 5B. DSC-термограмма безводной формы С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения и фармацевтические составы на их основе, которые являются применимыми в лечении или предупреждении заболеваний, опосредованных потенцированием TMEM16A, таких как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), бронхоэктаз, астма, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, инфекции дыхательных путей (острые и хронические; вирусные и бактериальные), карцинома легкого и связанные нарушения.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I):



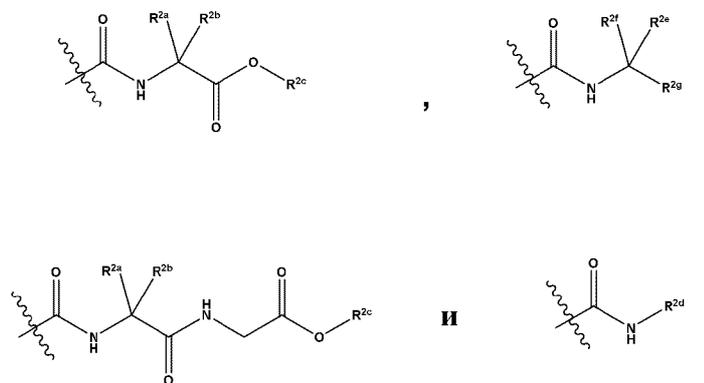
где

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома, выбранные из N и O;

кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, где по меньшей мере один из указанных гетероатомов представляет собой N, или кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N;

$R^1$  представляет собой водород или галоген;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



где

$R^{2a}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен галогеном, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

$R^{2b}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или  $R^{2b}$ , взятый вместе с  $R^{2a}$ , образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{2c}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

$R^{2d}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и

нитрила;

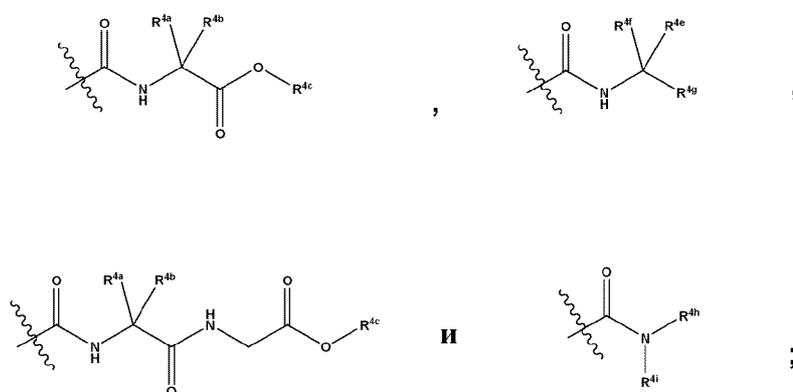
$R^{2e}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{2f}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или  $R^{2e}$ , взятый вместе с  $R^{2f}$ , образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{2g}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент необязательно замещен галогеном или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

$R^3$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий O; где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галогена, диэтилфосфата, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, NH-бензила, O-бензила, бензо[d][1,3]диоксола, изоиндолинила, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NH(CHR<sup>5</sup>)C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из



где

$R^{4a}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

$R^{4b}$  представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или  $R^{4b}$  взят вместе с  $R^{4a}$  с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

$R^{4c}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

$R^{4e}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{4f}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное нитрилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или  $R^{4e}$  взят вместе с  $R^{4f}$  с

образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент необязательно замещен галогеном или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

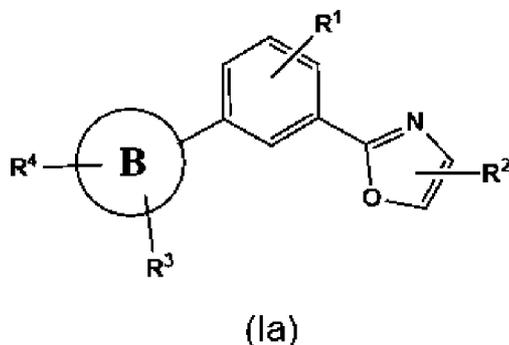
R<sup>4h</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и нитрила;

R<sup>4i</sup> представляет собой H, или R<sup>4i</sup>, взятый вместе с R<sup>4h</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; и

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

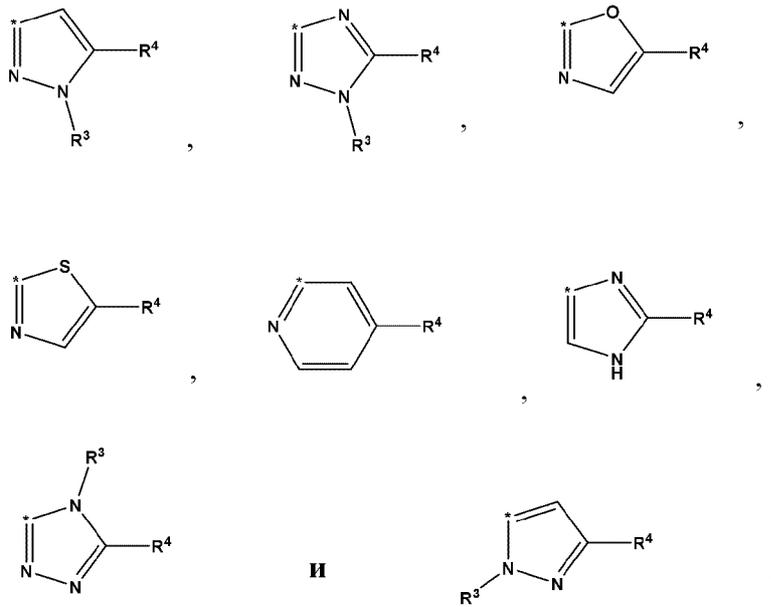
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ia):



где

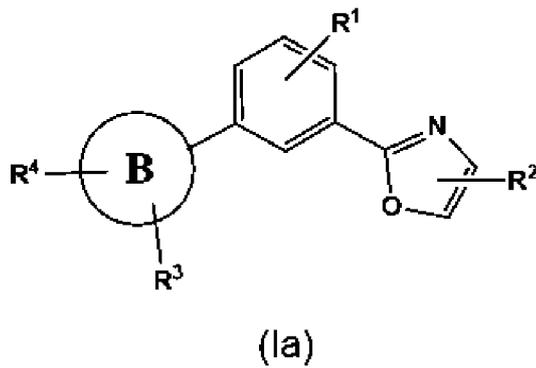
кольцо B выбрано из группы, состоящей из



и \* обозначает точку присоединения;

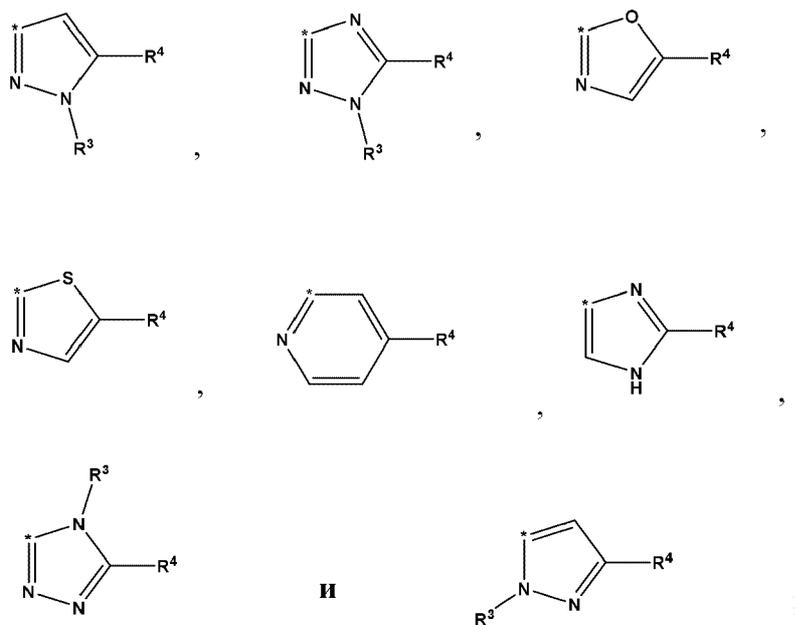
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2 формулы (Ia):



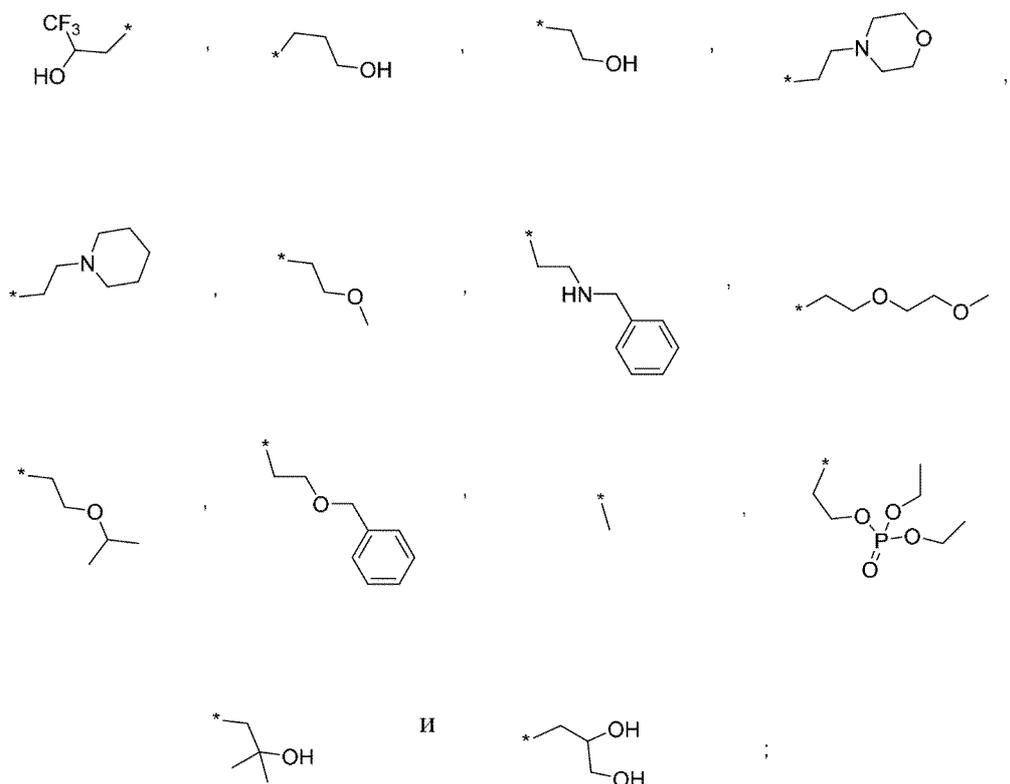
где

кольцо В выбрано из группы, состоящей из



и \* обозначает точку присоединения;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H или:



и \* обозначает точку присоединения;

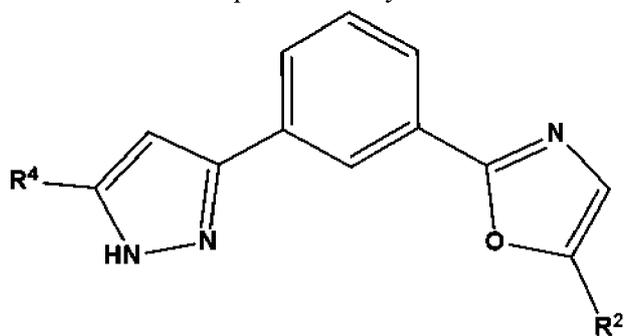
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

$R^1$  представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

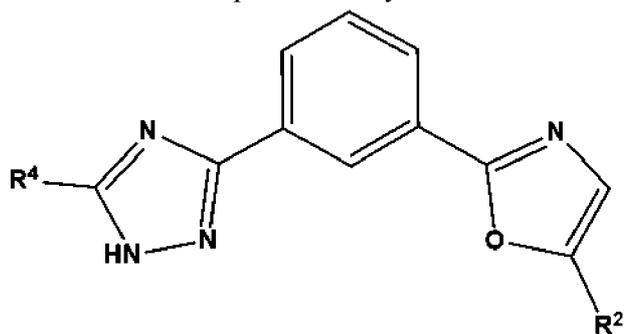
В пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2 формулы (IIa):



(IIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

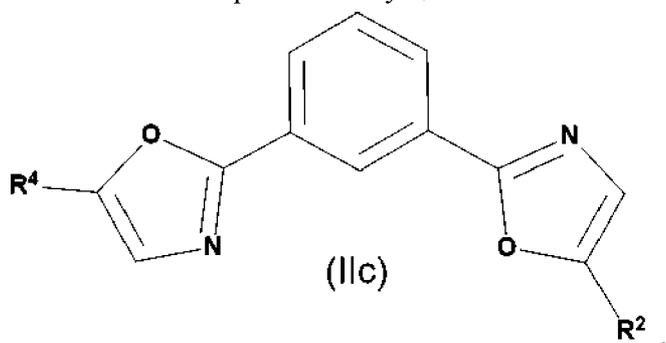
В шестом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2 формулы (IIb):



(IIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2 формулы (IIc):

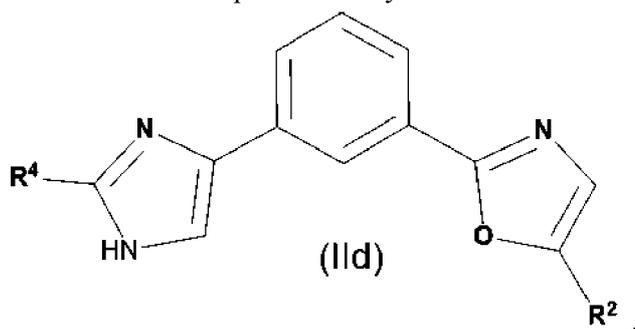


(IIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено

соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2 формулы (IIд):



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В девятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

$R^1$  представляет собой H;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



$R^{2a}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или фенил, где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил необязательно замещен галогеном,  $(C_3-C_6)$ циклоалкилом, фенилом,  $-O-(C_1-C_4)$ алкилом или  $-S-(C_1-C_4)$ алкилом;

$R^{2b}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил, или  $R^{2b}$ , взятый вместе с  $R^{2a}$ , образует  $(C_3-C_6)$ циклоалкильное кольцо;

$R^{2c}$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил или бензил;

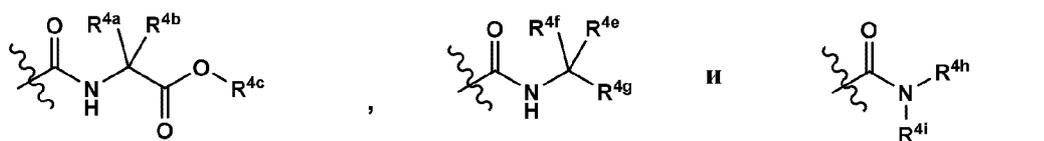
$R^{2e}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_3-C_6)$ циклоалкильное кольцо;

$R^{2f}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_3-C_6)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное  $(C_1-C_4)$ алкилом, или  $R^{2e}$ , взятый вместе с  $R^{2f}$ , образует  $(C_3-C_6)$ циклоалкильное кольцо;

$R^{2g}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_3-C_6)$ гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O,  $-(C_0-C_2)$ алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена и  $(C_1-C_4)$ алкила;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из



где

$R^{4a}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил, фенил, где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил

необязательно замещен 1-3 атомами галогена, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R<sup>4b</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или R<sup>4b</sup> взят вместе с R<sup>4a</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4c</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил и бензил;

R<sup>4e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>4f</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное нитрилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>4e</sup> взят вместе с R<sup>4f</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

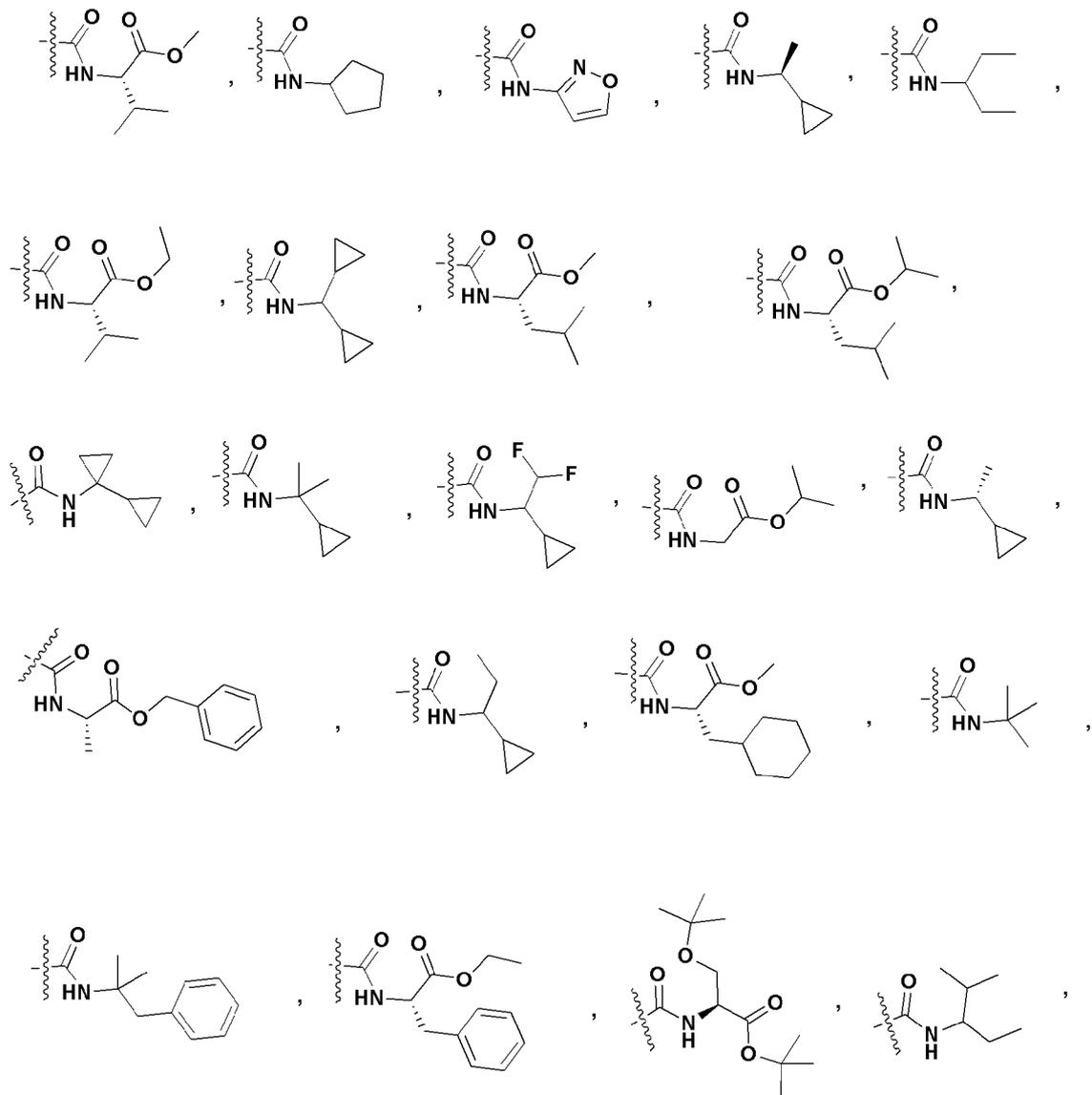
R<sup>4h</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и нитрила; и

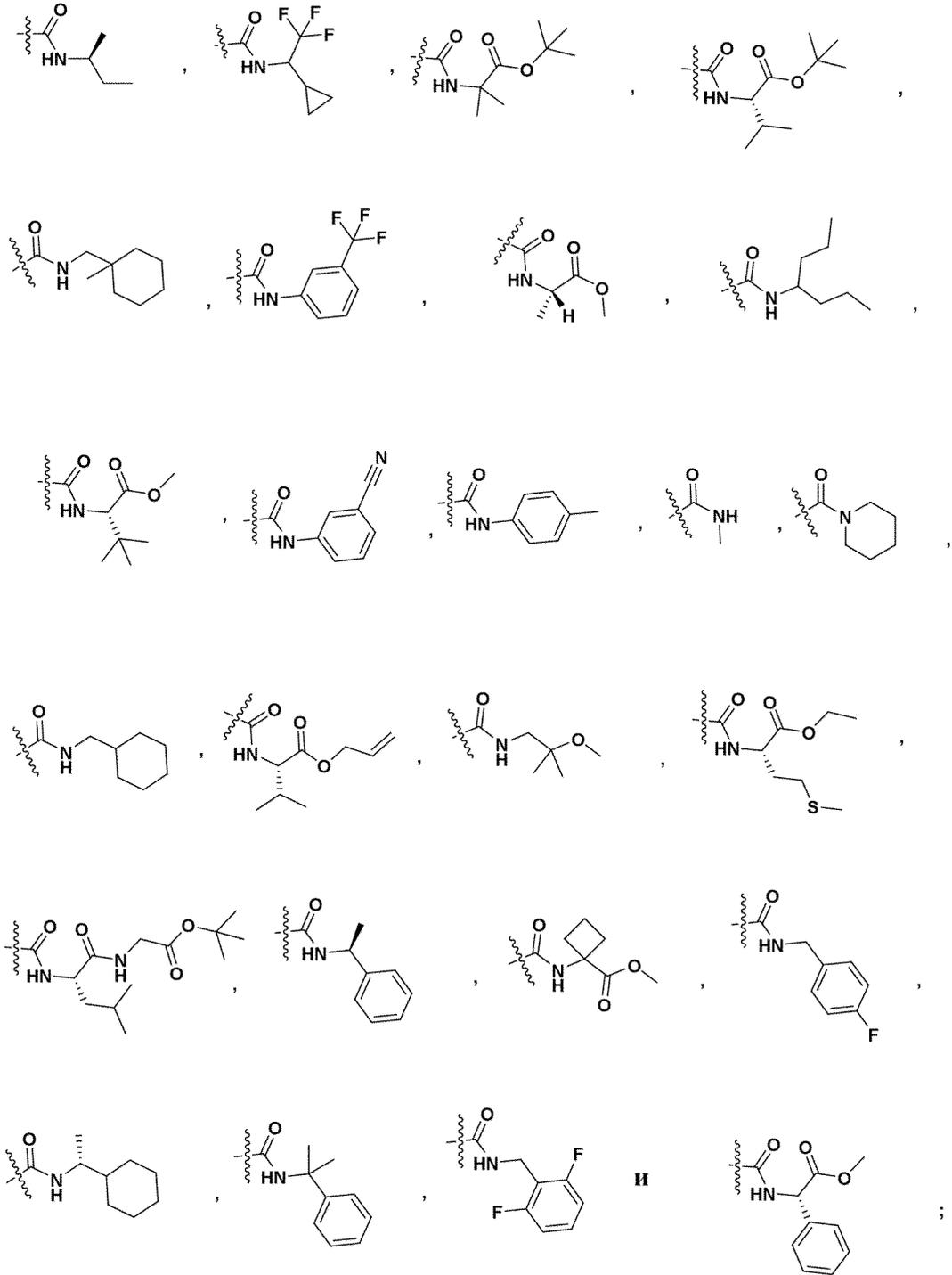
R<sup>4i</sup> представляет собой H, или R<sup>4i</sup>, взятый вместе с R<sup>4h</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В десятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из

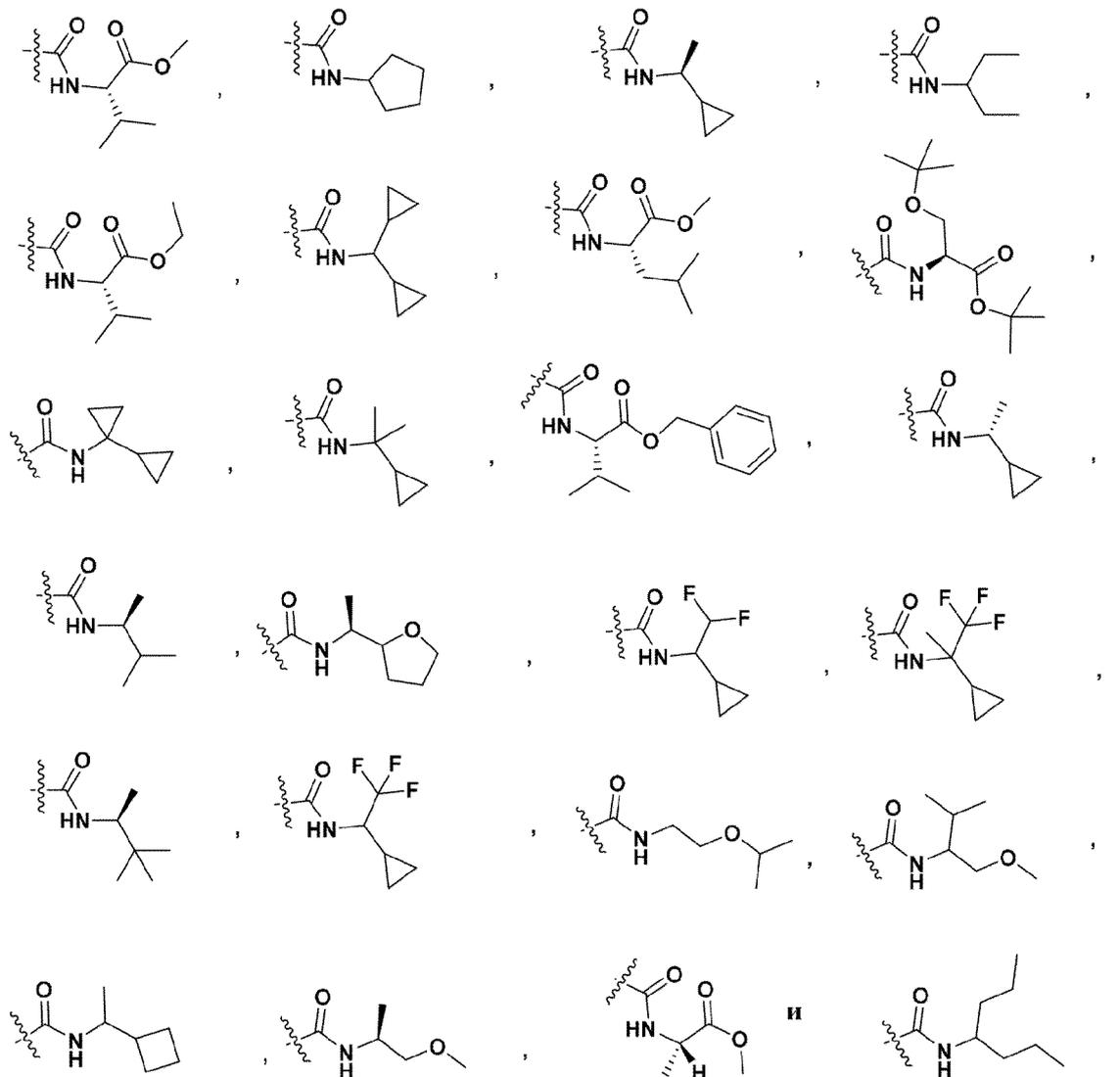




или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

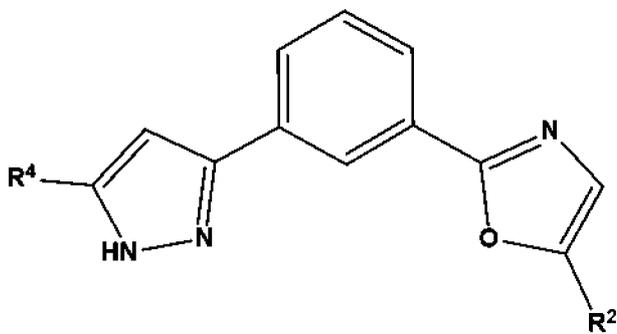
В одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где

$R^4$  выбран из группы, состоящей из



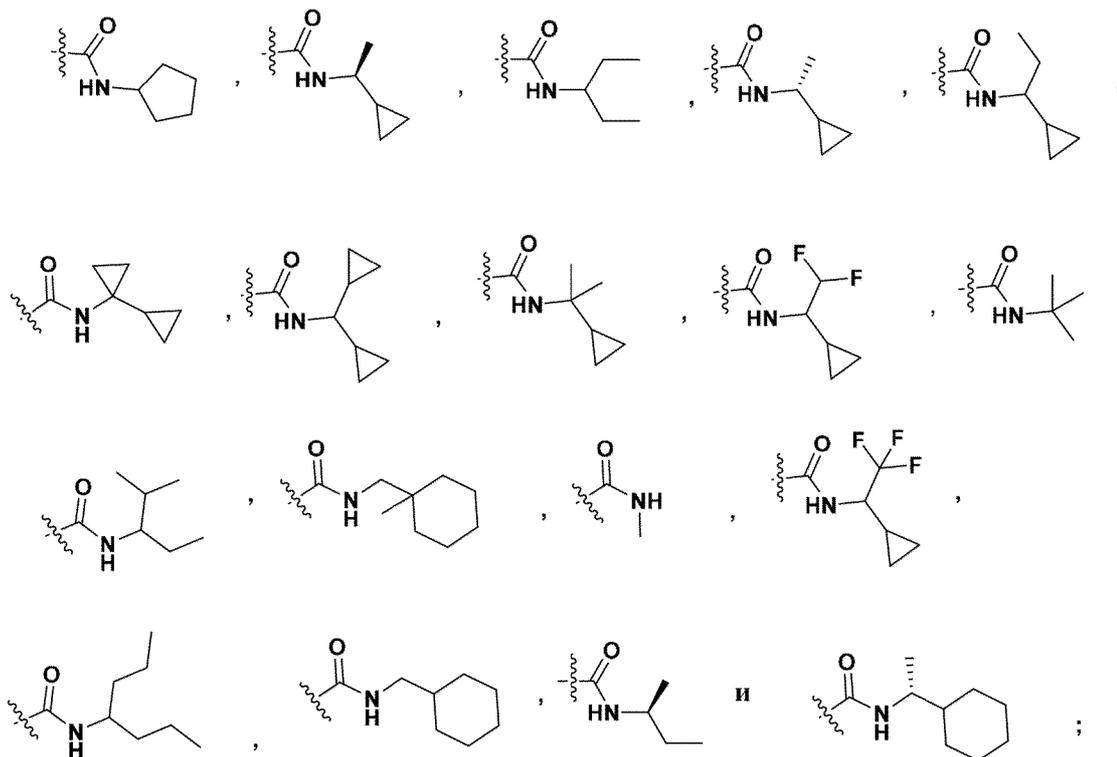
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1, 2 или 5, характеризующегося формулой:

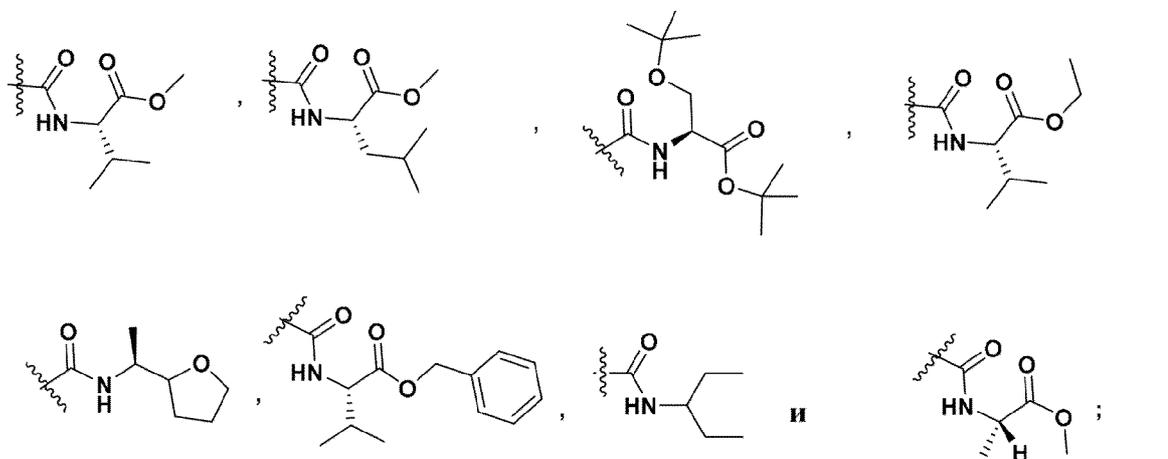


(IIa)

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из

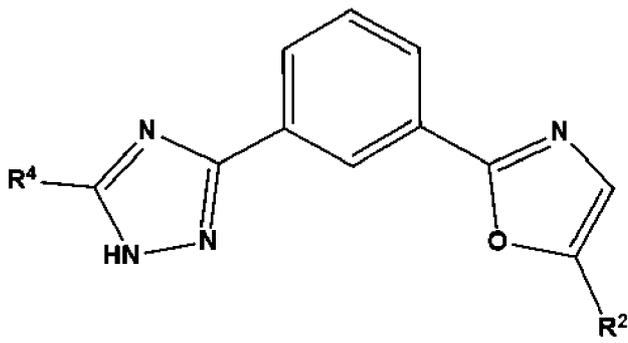


$R^4$  выбран из группы, состоящей из



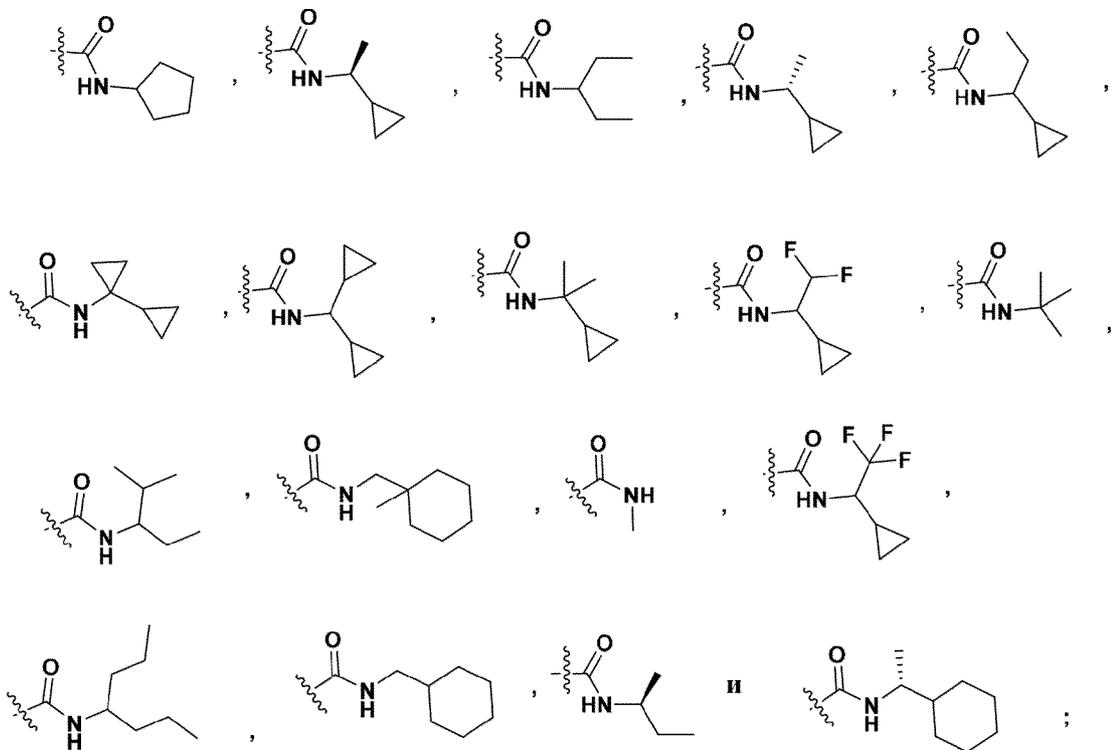
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1, 2 или 6 формулы (IIb):

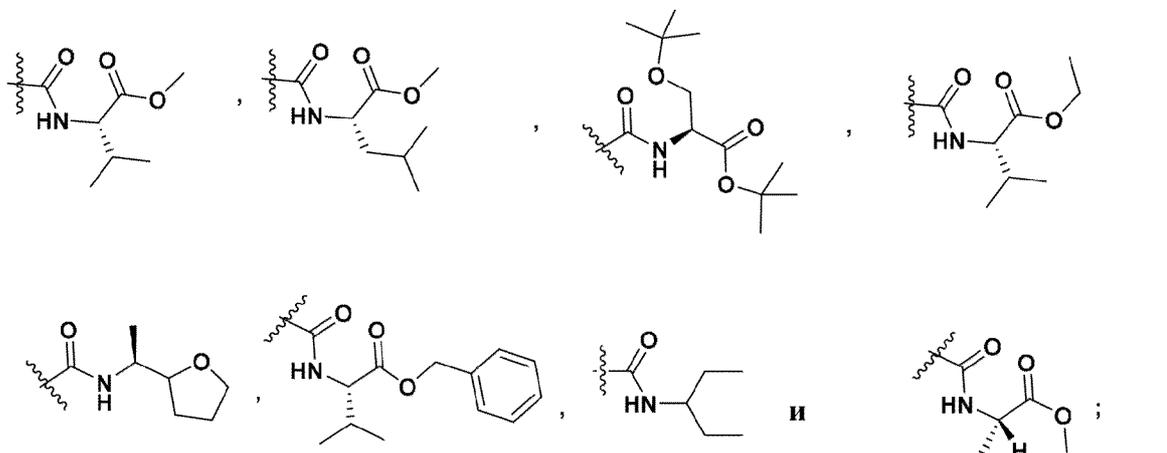


(IIb)

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из



$R^4$  выбран из группы, состоящей из



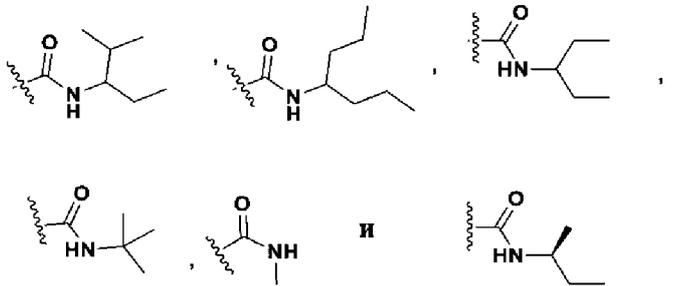




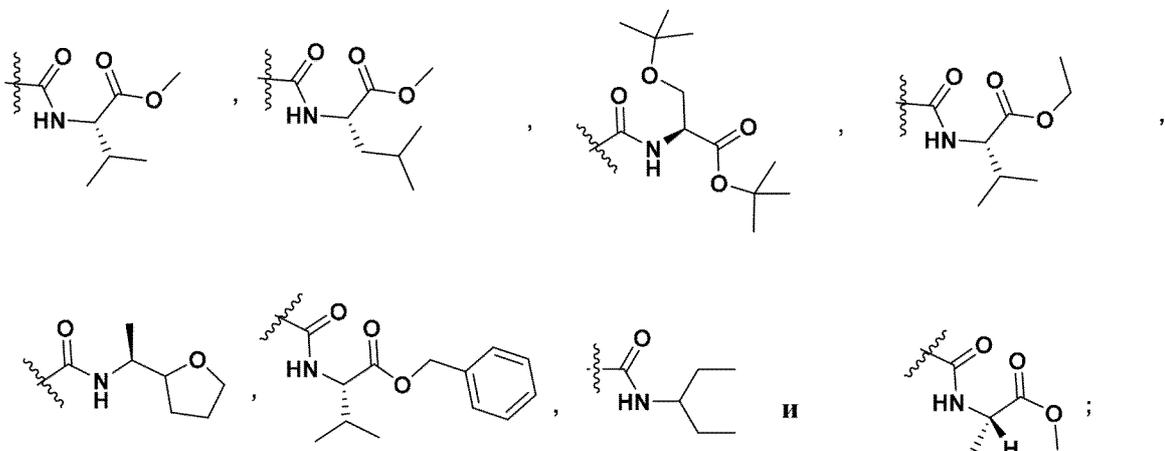
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В шестнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1, 2, 12, 13, 14 или 15, где

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



$R^4$  выбран из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В семнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, выбранное из группы, состоящей из

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-циклопентил-2-(3-(5-(циклопентилкарбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-(((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-

3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(2-метилпентан-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-(бензиламино)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((1-циклопропил-2-метоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

бензил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-

карбонил)-L-валината;

этил-(1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

(S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(1-(2-((диэтоксифосфорил)окси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((циклобутилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

трет-бутил-O-(трет-бутил)-N-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-серината;

2-(3-(3-([1,1'-би(циклопропан)]-1-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(4-(пентан-3-илкарбамоил)пиридин-2-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

N-(дициклопропилметил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

трет-бутил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-циклопропилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-

гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-O-(трет-бутил)-N-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-серината;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(2-метилпентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(трет-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-метионината;

трет-бутил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцилглицината;

этил-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-2-(3-(3-((3-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((R)-1-((2R,5R)-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(п-

толил)оксазол-5-карбоксамидо);

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

этил-(R)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо);

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо);

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(1-(4-(трет-бутоксид)-4-оксобутил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

диэтил-2,2'-((2,2'-(1,3-фенилен)бис(оксазол-2,5-диил-5-карбонил))бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(3-метилбутаноат);

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо);

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо);

2-(3-(1-(2-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо);

метил-(S)-3-циклогексил-2-(2-(3-(3-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

этил-(2-(3-(1-(3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(1-(3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо);

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-

ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

трет-бутил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцилглицината;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2,2'-(2-метил-1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида);

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2-дифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-(2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-метил-4-фенилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

2,2'-(1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида);

2-(3-(3-((1-метокси-3-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(5-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(3-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-изопропоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(3-(циклогексилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-4-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутаноата;

2-(3-(3-((1-циклобутилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-

карбонил)-L-валината;

N-(4-фторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((2-метилпентан-3-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-(S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-(R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(S)-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноата;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(1-фенилэтил)оксазол-5-карбоксамид;

изопропил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

N-(гептан-4-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-

карбоксамида;

2-(3-(3-(гептан-4-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(4-((1-циклопропилэтил)карбамоил)тиазол-2-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(5-((циклогексилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

N-(2-метил-4-фенилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-6-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)гексаноата;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-(((R)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

2-(3-(3-(2-изопропилпирролидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

N-(3-цианофенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-

карбонил)-L-аланината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(2-(3-(1-(4-(трет-бутоксид)-4-оксобутил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-N-(адамантан-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-(R)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)фенилаланината;

2-(3-(3-(трет-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамида;

(S)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-N-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-S-метил-D-цистеината;

2-(3-(4-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

N-циклопентил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

метил-(5-(3-(5-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

(R)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

N-(3,5-диметилфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида;

(S)-2-(3-(4-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида;

этил-3-метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

этил-(2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

трет-бутил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

этил-(2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((4-фторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-

ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-D-метионината;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-фенилаланината;

этил-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

диаллил-2,2'-((2,2'-(1,3-фенилен)бис(оксазол-2,5-диил-5-карбонил))бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(3-метилбутаноат);

2-(3-(3-((2-(трет-бутилтио)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(4-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

изопропил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)глицината;

метил-(S)-3-циклогексил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид)пропаноата;

метил-(2-(3-(3-(((S)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-

5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

2-(3-(3-((2,6-дифторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(3-(втор-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((2-метокси-2-метилпропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

метил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

бензил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-аланината;

трет-бутил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

метил-(R)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

(S)-N-(втор-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((3-изопропоксифенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(циклопентилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-аланината;

2-(3-(3-(3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-([1,1'-би(циклопропан)]-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

бензил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-

карбонил)-L-аланината;

(S)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((1-метилциклогексил)метил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-фенилаланината;

трет-бутил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

метил-(S)-1-(2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоксилата;

N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((1-метилциклопропил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-D-валината;

N-бензил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-N-(3-метилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((1-морфолиноциклогексил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(бензилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(1-

циклопропилпропил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(S)-3-циклогексил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноата;

2-(3-(3-((циклогексилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(3-хлорфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(R)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

2,2'-(4-фтор-1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид);

N-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

трет-бутил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

N-(изоксазол-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-фенилаланината и

2-(3-(3-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

В восемнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 18, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных фармацевтических средств.

В двадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) выбрано(выбраны) из муколитического(муколитических) средства(средств), небулизированного гипертонического солевого раствора, бронходилататора(бронходилататоров), антибиотика(антибиотиков), противоинфекционного(противоинфекционных) средства(средств), модулятора(модуляторов) CFTR и противовоспалительного(противовоспалительных) средства(средств).

В двадцать первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) представляет(представляют) собой модулятор(модуляторы) CFTR.

В двадцать втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) представляет(представляют) собой корректор(корректоры) CFTR.

В двадцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) представляет(представляют) собой средство(средства), потенцирующее(потенцирующие) CFTR.

В двадцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) предусматривает(предусматривают) средство(средства), увеличивающее(увеличивающие) экспрессию CFTR.

В двадцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания, ассоциированного с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 1-17 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 18-24.

В двадцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать пять, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, выбрано из муковисцидоза, астмы, бронхоэктаза, COPD и хронического бронхита.

В двадцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно вариантам осуществления двадцать пять или двадцать шесть, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом,

представляет собой муковисцидоз или COPD.

В двадцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно вариантам осуществления двадцать пять - двадцать семь, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, представляет собой муковисцидоз.

В двадцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать пять, где указанный способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств перед введением, одновременно с введением или после введения соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-17 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 18-24.

В тридцатом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать девять, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) выбрано(выбраны) из муколитического(муколитических) средства(средств), небулизированного гипертонического солевого раствора, бронходилататора(бронходилататоров), антибиотика(антибиотиков), противоинфекционного(противоинфекционных) средства(средств), модулятора(модуляторов) CFTR и противовоспалительного(противовоспалительных) средства(средств).

В тридцать первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать девять, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) представляет(представляют) собой модулятор(модуляторы) CFTR.

В тридцать втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать девять, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) представляет(представляют) собой средство(средства), потенцирующее(потенцирующие) CFTR.

В тридцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ согласно варианту осуществления двадцать девять, где дополнительное(дополнительные) фармацевтическое(фармацевтические) средство(средства) предусматривает(предусматривают) средство(средства), увеличивающее(увеличивающие) экспрессию CFTR.

В тридцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $24,6^\circ$ .

В тридцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма согласно варианту осуществления тридцать четыре, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $7,6^\circ$ , приблизительно  $12,0^\circ$ , приблизительно  $15,6^\circ$ , приблизительно  $16,6^\circ$ , приблизительно  $18,6^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $21,5^\circ$  и приблизительно  $23,1^\circ$ .

В тридцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма согласно варианту осуществления тридцать четыре, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1А.

В тридцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма согласно варианту осуществления тридцать четыре, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $104,6^\circ\text{C}$ .

В тридцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма согласно варианту осуществления тридцать четыре, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1В.

В тридцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена моногидратная форма согласно варианту осуществления тридцать четыре, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1С.

В сороковом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена метастабильная гидратная форма свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где метастабильная гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,0^\circ$ .

В сорок первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена метастабильная гидратная форма согласно варианту осуществления сорок, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,3^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $19,1^\circ$  и приблизительно  $20,6^\circ$ .

В сорок втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена метастабильная гидратная форма согласно варианту осуществления сорок, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2А.

В сорок третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена

метастабильная гидратная форма согласно варианту осуществления сорок, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $34,0^{\circ}\text{C}$  и второе начало эндотермы при  $159,0^{\circ}\text{C}$ .

В сорок четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена метастабильная гидратная форма согласно варианту осуществления сорок, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2В.

В сорок пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $6,2^{\circ}$ .

В сорок шестом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма А согласно варианту осуществления сорок пять, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $13,5^{\circ}$ , приблизительно  $16,5^{\circ}$ , приблизительно  $18,5^{\circ}$ , приблизительно  $18,9^{\circ}$ , приблизительно  $20,4^{\circ}$  и приблизительно  $24,8^{\circ}$ .

В сорок седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма А согласно варианту осуществления сорок пять, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3А.

В сорок восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма А согласно варианту осуществления сорок пять, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $191,6^{\circ}\text{C}$ .

В сорок девятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма А согласно варианту осуществления сорок пять, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3В.

В пятидесятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,1^{\circ}$ .

В пятьдесят первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма В согласно варианту осуществления пятьдесят, где

порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $8,5^\circ$ , приблизительно  $15,3^\circ$ , приблизительно  $17,6^\circ$ , приблизительно  $19,5^\circ$  и приблизительно  $21,0^\circ$ .

В пятьдесят втором варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма В согласно варианту осуществления пятьдесят, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4А.

В пятьдесят третьем варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма В согласно варианту осуществления пятьдесят, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $159,2^\circ\text{C}$ .

В пятьдесят четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма В согласно варианту осуществления пятьдесят, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4В.

В пятьдесят пятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,4^\circ$ .

В пятьдесят шестом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма С согласно варианту осуществления пятьдесят пять, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $14,8^\circ$ , приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,9^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$  и приблизительно  $19,6^\circ$ .

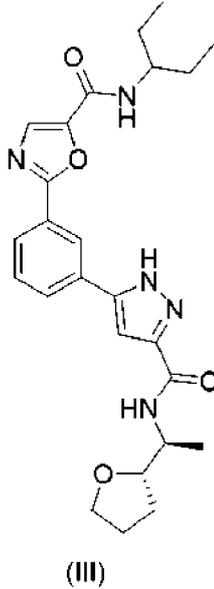
В пятьдесят седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма С согласно варианту осуществления пятьдесят пять, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5А.

В пятьдесят восьмом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма С согласно варианту осуществления пятьдесят пять, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $166,2^\circ\text{C}$ .

В пятьдесят девятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена безводная форма С согласно варианту осуществления пятьдесят пять, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5В.

В шестидесятом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена твердая форма N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где твердая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $24,6^\circ$ .

В шестьдесят первом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы III



В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанное соединение вводят парентерально.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, интратекально, местно или интраназально.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанное соединение вводят системно.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанный субъект представляет собой млекопитающее.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанный субъект представляет собой примата.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вышеуказанным способам, при этом указанный субъект представляет собой человека.

Соединения и промежуточные соединения, описанные в данном документе, можно выделять и применять в виде соединения как такового. В качестве альтернативы, если присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, соединение или промежуточное соединение можно выделять и применять в виде его соответствующей соли. Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по настоящему

изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно образовать с помощью неорганических кислот и органических кислот, например, ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфонатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напсилатные, никотинатные, нитратные, октадеcanoатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Неорганические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно образовывать с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и

трометамин.

Соли можно синтезировать с помощью общепринятых химических способов из соединений, содержащих основной или кислотный фрагмент. Обычно такие соли можно получать путем проведения реакции форм свободной кислоты таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg, или K или подобных), или путем проведения реакции форм свободного основания таких соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции, как правило, проводят в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Обычно является желательным применение неводной среды, такой как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, где это применимо. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Science", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут содержать хиральные центры и по этой причине могут существовать в различных стереоизомерных формах. Используемый в данном документе термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для заданного соединения по настоящему изобретению. Известно, что заместитель может быть присоединен в хиральном центре атома углерода. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин применяют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. При назначении стереохимии для соединений по настоящему изобретению один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначают с применением общепринятой системы RS (например, (1S,2S)); один стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией обозначен звездочками (например, (1R\*,2R\*)); и рацемат с двумя буквами (например, (1RS,2RS) означает рацемическую смесь (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) означает рацемическую смесь

(1R,2S) и (1S,2R)). "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D линии натрия. В качестве альтернативы, разделенные соединения можно определить с помощью соответствующих значений времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереомеров с помощью хиральной HPLC.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей и могут, таким образом, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или как (S)-.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)- стереоизомеры можно получать с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением общепринятых методик (например, разделять в хроматографических колонках хиральной SFC или HPLC, таких как **CHIRALPAK®** и **CHIRALCEL®**, доступных от **DAICEL Corp.**, с применением **подходящего растворителя или смеси растворителей для достижения надлежащего разделения**). Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

#### ФАРМАКОЛОГИЯ И ПОЛЕЗНОСТЬ

Средства по настоящему изобретению действуют путем потенцирования хлоридного канала TMEM16A и применимы в лечении состояний, которые реагируют на потенцирование TMEM16A, в частности, состояний, при которых является преимущественной гидратация слизистой оболочки.

Трансмембранный белок 16A (TMEM16A, также известный как аноктамин-1 (ANO1)) представляет собой кальций-активируемый хлоридный канал, экспрессируемый в эпителии дыхательных путей. Заболевания, опосредованные потенцированием TMEM16A, включают заболевания, ассоциированные с регулированием объемов жидкости, проходящей через эпителиальные мембраны. Например, объем жидкости на поверхности дыхательных путей является ключевым регулятором мукоцилиарного клиренса и поддержания легких в здоровом состоянии. Потенцирование TMEM16A будет способствовать постоянному потоку хлорида из эпителия легкого, что приводит к

накоплению жидкости и увлажнению слизи со стороны слизистой оболочки эпителия дыхательных путей, тем самым способствуя удалению слизи и предупреждению накопления слизи и мокроты в тканях дыхательных путей (в том числе в дыхательных путях легких). Такие заболевания включают респираторные заболевания, такие как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), бронхоэктаз, астма, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, инфекции дыхательных путей (острые и хронические; вирусные и бактериальные) и карцинома легкого. Заболевания, опосредованные потенцированием TMEM16A, также включают заболевания, отличные от респираторных заболеваний, которые ассоциированы с аномальной регуляцией жидкости, проходящей через эпителий, возможно, включающие аномальную физиологию жидкостей, находящихся на поверхности и защищающих поверхность, например, ксеростомию (сухость во рту) или сухой кератоконъюнктивит (сухой глаз). Кроме того, потенцирование TMEM16A в почке можно применять для стимулирования диуреза и тем самым индуцировать гипотензивный эффект.

Бронхоэктаз представляет собой расширение и повреждение больших дыхательных путей легких (бронхов) с потерей массы гладких мышц и потерей эластичности участков бронхов. Обусловленное этим нарушение функции дыхательных путей предотвращает надлежащее удаление секретов из легкого, обеспечивая рост бактерий и обуславливая повторяющиеся инфекции легкого. Заболевание может быть локализовано в одной области легкого или распространено в обоих легких. Бронхоэктаз представляет собой конечный общий путь для ряда инфекционных, генетических, аутоиммунных нарушений, нарушений развития и аллергических нарушений и является высоко гетерогенным по своей этиологии, влиянию и прогнозу (Chalmers JD et al, Eur Respir J 2015). Заболевание представляет собой хроническое респираторное нарушение, характеризующееся клиническим синдромом в виде кашля, выделения мокроты и бронхиальной инфекции, и оно ассоциировано с плохим качеством жизни и частыми обострениями у множества пациентов.

Пациентам с бронхоэктазом, как правило, дают продолжительные курсы антибиотиков для инфекционных обострений. Несмотря на лечение с помощью антибиотиков пациенты все еще страдают от частых обострений. Долговременное применение макролидных антибиотиков и других антибиотиков усложнено резистентностью микроорганизмов (Romares et al 2018). Повышенная секреция анионов в результате потенцирования TMEM16A в эпителии легкого приведет к улучшенной гидратации патологической слизи, устранению нарушения регуляции мукоцилиарного клиренса путем улучшения выведения, и таким образом предупреждая прогрессирующие хроническое ремоделирование, вызванное повторяющимися обострениями, хронической инфекцией и нарушением регуляции выделения слизи.

Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) представляет собой хроническое воспалительное заболевание легкого, характеризующееся постоянными респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты) и малообратимым

ограничением поступления воздуха, которое вызвано аномалиями дыхательных путей и/или альвеолярными аномалиями. Хроническое ограничение поступления воздуха обусловлено комбинацией заболевания периферических дыхательных путей (обструктивного бронхолита) и разрушения паренхимы (эмфиземы). COPD связана с эпизодическими периодами ухудшения симптомов, называемых обострениями. Обострения являются важными событиями в естественном течении COPD, которые приводят к ухудшению функции легкого (Donaldson et al., 2002). Обострения COPD ассоциированы с системным и легочным воспалением, и при этом были измерены повышенные уровни воспалительных медиаторов и клеток в тканях дыхательных путей, например, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, лейкотриен B<sub>4</sub>, нейтрофилы, лимфоциты и эозинофилы (Beasley V. et al. COPD, Int J of COPD 2012).

COPD охватывает спектр заболеваний с хроническим бронхитом на одном конце и эмфиземой на другом конце, при этом у большинства индивидуумов имеются характеристики обоих. Хронический бронхит, из-за гиперсекреции слизи и мукоцилиарной дисфункции, которая характеризуется хроническим кашлем и выделением мокроты, является ключевым фенотипом у субъектов с COPD с многочисленными клиническими последствиями, включая повышенную частоту обострений, ускоренное ухудшения функции легкого, худшее качество жизни, связанное со здоровьем, и возможно повышенную смертность. (Kim et al., 2012). Пациенты с COPD характеризуются сниженным мукоцилиарным клиренсом и повышенным количеством слизи в виде твердых веществ из-за дегидратации дыхательных путей. Потенцирование TMEM16A улучшит гидратацию дыхательных путей и потенциально будет действовать как заменитель CFTR-опосредованной секреции хлорида и, следовательно, изменять вязкость слизи и улучшать мукоцилиарный клиренс при COPD.

Астма представляет собой хроническое заболевание, при котором воспаление вызывает сужение и набухание бронхов, создавая сложности при дыхании, которые могут варьировать от средней тяжести до состояния, угрожающего жизни. Астма включает как наследственную астму (неаллергическую), так и приобретенную (аллергическую) астму, легкую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму, вызванную физическим напряжением, профессиональную астму и астму, индуцированную предшествующей бактериальной инфекцией. Лечение астмы также следует понимать как лечение, охватывающее субъектов, например, в возрасте менее 4 или 5 лет, проявляющих симптомы бронхолегочной обструкции и относящихся или которых можно отнести к "детям со свистящим дыханием", что является общепринятой категорией пациентов, которые представляют собой серьезную проблему для здравоохранения и в настоящее время часто считаются пациентами, страдающими от бронхиальной астмы в начальной или ранней фазе. (Для удобства данное конкретное состояние, относящееся к астме, называют "синдром свистящего дыхания у ребенка").

Профилактическая эффективность в лечении астмы будет подтверждаться снижением частоты или уменьшением тяжести симптоматического приступа, например,

острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, улучшением функции легких или улучшением в отношении гиперреактивности дыхательных путей. Это может дополнительно подтверждаться посредством сниженной необходимости в другой, симптоматической терапии, т. е. терапии, предназначенной для ограничения или прекращения симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительной (например, кортикостероидной) или бронхорасширительной. Профилактический эффект при астме может, в частности, проявляться у субъектов, склонных к развитию "утреннего провала". "Утренний провал" представляет собой общепризнанный синдром при астме, часто наблюдаемый у значительной процентной доли страдающих от бронхиальной астмы и характеризующийся приступом бронхиальной астмы, развивающимся, например, между приблизительно 4-6 часами утра, т. е. во время, в значительной степени отдаленное от времени предыдущего введения любого средства для симптоматической терапии бронхиальной астмы.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения состояния, заболевания или нарушения, ассоциированных с регулированием объемов жидкости, проходящей через эпителиальные мембраны, при этом способ включает введение композиции, содержащей соединение формулы (I), субъекту, предпочтительно млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

Согласно настоящему изобретению "эффективная доза" или "эффективное количество" соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное в лечении или уменьшении тяжести одного или нескольких заболеваний, нарушений или состояний, перечисленных выше.

Соединения и композиции согласно способам по настоящему изобретению можно вводить с применением любого количества и любого пути введения, эффективных в лечении или уменьшении тяжести одного или нескольких заболеваний, нарушений или состояний, перечисленных выше.

Соединения по настоящему изобретению, как правило, применяют в виде фармацевтической композиции (например, соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает признанные безопасными (GRAS) растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, буферные средства (например, малеиновую кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.), и т. п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Для целей данного изобретения сольваты и гидраты рассматриваются как фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и растворитель (т. е. сольват) или воду (т. е. гидрат).

Составы можно получать, используя обычные процедуры растворения и смешивания. Например, основную лекарственную субстанцию (т. е. соединение по настоящему изобретению или стабилизированная форма соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких из вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение по настоящему изобретению, как правило, составляют в фармацевтических лекарственных формах для обеспечения легко контролируемого дозирования лекарственного средства и обеспечения пациента простым и легким в применении продуктом.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, применяемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для распространения включает контейнер, в который помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалисту в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т. п. Контейнер также может включать сборку с индикацией вскрытия для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предупреждения.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, обычно составляют для применения посредством парентерального или перорального введения.

Например, фармацевтические композиции для перорального применения по настоящему изобретению можно изготовить в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Композиции для перорального введения также могут включать ингаляционные формы, такие как сухие порошки, аэрозоли или другие распыляемые препараты. Фармацевтические композиции могут подвергаться традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазочными средствами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой

кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также с

с) связующими средствами, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

d) разрыхлителями, например, видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или

e) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Таблетки могут быть либо покрытыми оболочкой, либо покрытыми энтеросолюбивым покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники.

Фармацевтические композиции в форме сухого порошка для ингаляции могут содержаться в желатиновых или пластиковых капсулах или в пластиковых блистерных упаковках и/или блистерных упаковках из фольги, которые содержат активный ингредиент вместе с

a) частицами носителя, например, сахарами, такими как лактоза, маннит и сорбит;

b) смазочными средствами, например, стеаратами металлов, такими как стеарат магния;

c) агломератами, например, безводной лактозой и безводной глюкозой;

d) гидрофобными образующими оболочку средствами, например, лейцином, трилейцином, глицином;

e) пенообразующими средствами, например, карбонатом аммония, PFOB;

f) стабилизаторами, например, хлоридом натрия, хлоридом кальция;

g) средствами, контролирующими высвобождение, например, хитозаном и его побочными продуктами, гиалуроновой кислотой;

h) усилителями абсорбции, например, лимонной кислотой, гидроксипропил-бета-циклодекстрином;

i) стабилизаторами, например SLS;

j) буферами, например, L-гистидином, цитратом натрия;

k) контролирующими усилие средствами, например, стеаратом магния, стеаратом натрия, стеаратом сахарозы;

l) контролирующими pH средствами, например HCl, серной кислотой, NaOH;

m) матрицеобразующими веществами, например, рафинозой, трегалозой, маннитом, FDKP, DSPC, DPPC; и/или

n) антиоксидантами, например, метионином, глутатионом, аргинином.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным из

уровня техники, для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью обеспечения препаратов, которые являются фармацевтически приемлемыми и имеют привлекательный вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такими вспомогательными веществами являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для отсрочки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивают устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал замедленного действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Парентеральные композиции (например, внутривенный (IV) состав) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Парентеральные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Составы обычно получают в соответствии с общепринятыми способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75%, или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическую композицию, предназначенные для применения в отношении субъекта (например, человека), как правило, вводят перорально или парентерально в терапевтической дозе, составляющей менее чем приблизительно 100 мг/кг, 75 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 1,0 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,01 мг/кг, или равной таковым, но предпочтительно не менее чем приблизительно 0,0001 мг/кг. При введении внутривенно путем инфузии доза может зависеть от скорости инфузии, при которой вводят состав IV. В целом терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинации зависит от биологического вида субъекта, веса тела, возраста и отдельных

условий, нарушения или заболевания, лечение которого осуществляют, или его тяжести. Врач, фармацевт, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого активного ингредиента, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые свойства дозы являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, *например*, мышей, крыс, собак, низших обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Доза *in vitro* может находиться в диапазоне от приблизительно  $10^{-3}$  молярной до  $10^{-9}$  молярной концентрации.

### ПОЛИМОРФЫ

В одном аспекте соединения формулы один могут находиться в форме полиморфов, гидратов и сольватов. В одном конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен моногидрат свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $24,6^\circ$ . В другом варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $7,6^\circ$ , приблизительно  $12,0^\circ$ , приблизительно  $15,6^\circ$ , приблизительно  $16,6^\circ$ , приблизительно  $18,6^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $21,5^\circ$  и приблизительно  $23,1^\circ$ . Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма для моногидратной формы свободного основания может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $7,6^\circ$ , приблизительно  $12,0^\circ$ , приблизительно  $15,6^\circ$ , приблизительно  $16,6^\circ$ , приблизительно  $18,6^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $21,5^\circ$ , приблизительно  $23,1^\circ$  и  $24,6^\circ$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно включать от одного до пятнадцати дополнительных характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $10,9^\circ$ , приблизительно  $13,9^\circ$ , приблизительно  $15,2^\circ$ , приблизительно  $17,1^\circ$ , приблизительно  $17,8^\circ$ , приблизительно  $19,4^\circ$ , приблизительно  $20,1^\circ$ , приблизительно  $22,6^\circ$ , приблизительно  $23,8^\circ$ , приблизительно  $25,3^\circ$ , приблизительно  $25,5^\circ$ , приблизительно  $26,5^\circ$ , приблизительно  $26,9^\circ$ , приблизительно  $27,8^\circ$  и приблизительно  $31,0^\circ$ . В другом варианте осуществления моногидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1А. Используемые в данном документе термины "приблизительно" и "по сути" относительно значений  $2\theta$  указывают, что такие значения для отдельных пиков могут варьировать в пределах  $\pm 0,4^\circ$ . В некоторых вариантах

осуществления значения  $2\theta$  для отдельных пиков могут варьировать в пределах  $\pm 0,2^\circ$ .

Характеристики моногидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды могут быть определены с помощью термических способов. В одном варианте осуществления моногидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $104,6^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления моногидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1B. В дополнительном варианте осуществления моногидратная кристаллическая форма свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды проявляет небольшую потерю кристалличности при микронизации, что приводит к модифицированной DSC-термограмме, демонстрирующей эндотерму при  $118,8^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления микронизированной моногидратной кристаллической формы свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1C. Используемые в данном документе термины "приблизительно" и "по сути" указывают в отношении признаков, таких как эндотермы, экзотермы, смещения базовой линии и т. д. на то, что их значения могут варьировать в пределах  $\pm 2^\circ\text{C}$ . В случае DSC изменение в отношении наблюдаемых значений температуры будет зависеть от скорости изменения температуры, а также способа получения образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, значения, приведенные в данном документе касательно DSC-термограммы, могут варьировать в пределах  $\pm 4^\circ\text{C}$ .

В другом конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен метастабильный гидрат свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,0^\circ$ . В другом варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,3^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $19,1^\circ$  и приблизительно  $20,6^\circ$ . Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма для метастабильной гидратной формы свободного основания может содержать один, два, три, четыре, пять или шесть характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $5,0^\circ$ , приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,3^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $19,1^\circ$  и приблизительно  $20,6^\circ$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно включать от одного до девятнадцати

дополнительных характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $2,5^\circ$ , приблизительно  $5,9^\circ$ , приблизительно  $8,0^\circ$ , приблизительно  $9,6^\circ$ , приблизительно  $10,1^\circ$ , приблизительно  $14,2^\circ$ , приблизительно  $14,4^\circ$ , приблизительно  $14,8^\circ$ , приблизительно  $16,1^\circ$ , приблизительно  $17,3^\circ$ , приблизительно  $18,6^\circ$ , приблизительно  $19,5^\circ$ , приблизительно  $20,0^\circ$ , приблизительно  $21,2^\circ$ , приблизительно  $21,9^\circ$ , приблизительно  $22,2^\circ$ , приблизительно  $22,6^\circ$ , приблизительно  $23,2^\circ$  и приблизительно  $23,7^\circ$ . В другом варианте осуществления метастабильная гидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2А.

Характеристики метастабильной гидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид могут быть определены с помощью термических способов. В одном варианте осуществления метастабильная гидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $34,0^\circ\text{C}$  и вторичным началом эндотермы при  $159,0^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления метастабильная гидратная кристаллическая форма свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2В.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена безводная форма А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $6,2^\circ$ . В другом варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $13,5^\circ$ , приблизительно  $16,5^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$ , приблизительно  $18,8^\circ$ , приблизительно  $20,4^\circ$  и приблизительно  $24,8^\circ$ . Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма для безводной формы А свободного основания может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть или семь характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $6,2^\circ$ , приблизительно  $13,5^\circ$ , приблизительно  $16,5^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$ , приблизительно  $18,8^\circ$ , приблизительно  $20,4^\circ$  и приблизительно  $24,8^\circ$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно включать от одного до четырнадцати дополнительных характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $7,9^\circ$ , приблизительно  $8,6^\circ$ , приблизительно  $12,6^\circ$ , приблизительно  $14,7^\circ$ , приблизительно  $16,8^\circ$ , приблизительно  $18,3^\circ$ , приблизительно  $19,8^\circ$ , приблизительно  $21,0^\circ$ , приблизительно  $22,8^\circ$ , приблизительно  $23,6^\circ$ , приблизительно  $24,0^\circ$ , приблизительно  $25,1^\circ$ , приблизительно  $26,9^\circ$  и

приблизительно  $27,1^\circ$ . В другом варианте осуществления безводная форма А свободного основания характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3А.

Характеристики безводной формы А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды могут быть определены с помощью термических способов. В одном варианте осуществления безводная форма А свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $191,6^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления безводная форма А свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3В.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена безводная форма В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,1^\circ$ . В другом варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $8,5^\circ$ , приблизительно  $15,3^\circ$ , приблизительно  $17,6^\circ$ , приблизительно  $19,5^\circ$  и приблизительно  $21,0^\circ$ . Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма для безводной формы В свободного основания может содержать один, два, три, четыре, пять или шесть характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $5,1^\circ$ , приблизительно  $8,5^\circ$ , приблизительно  $15,3^\circ$ , приблизительно  $17,6^\circ$ , приблизительно  $19,5^\circ$  и приблизительно  $21,0^\circ$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно включать от одного до пятнадцати дополнительных характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $4,2^\circ$ , приблизительно  $6,1^\circ$ , приблизительно  $10,3^\circ$ , приблизительно  $12,6^\circ$ , приблизительно  $14,2^\circ$ , приблизительно  $15,7^\circ$ , приблизительно  $16,0^\circ$ , приблизительно  $16,1^\circ$ , приблизительно  $18,7^\circ$ , приблизительно  $19,2^\circ$ , приблизительно  $20,0^\circ$ , приблизительно  $21,5^\circ$ , приблизительно  $21,6^\circ$ , приблизительно  $23,7^\circ$  и приблизительно  $26,3^\circ$ . В другом варианте осуществления безводная форма В свободного основания характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4А.

Характеристики безводной формы В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамиды могут быть определены с помощью термических способов. В одном варианте осуществления безводная форма В свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $159,2^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления

безводная форма В свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4В.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена безводная форма С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,4^\circ$ . В другом варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $14,8^\circ$ , приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,9^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$  и приблизительно  $19,6^\circ$ . Таким образом, порошковая рентгеновская дифрактограмма для безводной формы свободного основания может содержать один, два, три, четыре, пять или шесть характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $5,4^\circ$ , приблизительно  $14,8^\circ$ , приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,9^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$  и приблизительно  $19,6^\circ$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно включать от одного до пятнадцати дополнительных характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $6,7^\circ$ , приблизительно  $9,2^\circ$ , приблизительно  $9,7^\circ$ , приблизительно  $10,8^\circ$ , приблизительно  $13,4^\circ$ , приблизительно  $13,9^\circ$ , приблизительно  $15,2^\circ$ , приблизительно  $17,3^\circ$ , приблизительно  $17,9^\circ$ , приблизительно  $19,2^\circ$ , приблизительно  $20,2^\circ$ , приблизительно  $21,0^\circ$ , приблизительно  $21,4^\circ$ , приблизительно  $23,1^\circ$  и приблизительно  $25,2^\circ$ . В другом варианте осуществления безводная форма С свободного основания характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5А.

Характеристики безводной формы С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида могут быть определены с помощью термических способов. В одном варианте осуществления безводная форма С свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $166,2^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления безводная форма С свободного основания характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5В.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения моногидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида, включающий растворение 800 г свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида в 3,5 л метанола с последующим осаждением посредством постадийного

добавления воды (общее количество добавленной воды: 5,25 л). Выход составлял 84%.

В другом аспекте предусмотрен способ получения безводной формы А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, включающий уравнивание 1,5 г моногидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид в 10 мл этилацетата при 50°C в течение 24 часов, разделение посредством фильтрации в условиях окружающей среды и высушивание при 50°C в течение 2 часов. Выход составлял 87%.

В другом аспекте предусмотрен способ получения безводной формы В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, включающий уравнивание 30 мг моногидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид с 0,3 мл этанола с получением суспензии, суспендирование смеси при 50°C в течение 3 недель и выделение твердого вещества посредством фильтрующего центрифугирования.

В другом аспекте предусмотрен способ получения безводной формы С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, включающий уравнивание 30 мг моногидратной кристаллической формы свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид с 0,3 мл изопропанола с получением суспензии, суспендирование смеси при 50°C в течение 3 недель, выделение твердого вещества посредством фильтрующего центрифугирования и высушивание твердого вещества при 50°C.

В другом аспекте предусмотрен способ получения метастабильного гидрата свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, включающий подвергание 40 мг безводной формы В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид воздействию условий окружающей среды в течение периода двух недель.

#### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Средства, потенцирующие ТМЕМ16А, включая соединения формулы (I), также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических средств для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие, антигистаминные или противокашлевые лекарственные вещества, в частности, в лечении муковисцидоза, астмы или обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в данном документе, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в качестве средств,

уменьшающих необходимую дозировку или возможные побочные эффекты таких лекарственных средств.

Средство, потенцирующее TMEM16A, можно смешивать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно до введения другого лекарственного вещества, одновременно с ним или после него.

Соответственно, настоящее изобретение включает комбинацию средства, потенцирующего TMEM16A, с противовоспалительным лекарственным веществом, блокаторами ENaC, бронхорасширяющим, антигистаминным, противокашлевым, антибиотическим лекарственным веществом, блокатором эпителиальных натриевых каналов или лекарственным веществом на основе ДНКазы, при этом указанное лекарственное вещество может находиться в одной или разных фармацевтических композициях.

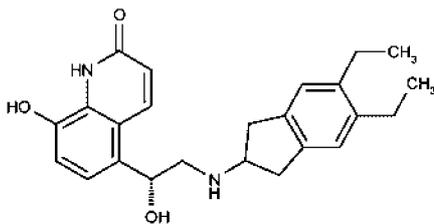
Подходящие антибиотики включают макролидные антибиотики, например тобрамицин (TOBI™).

Подходящие лекарственные вещества на основе ДНКазы включают дорназу альфа (Pulmozyme™), высокоочищенный раствор рекомбинантной дезоксирибонуклеазы I (rhDNase) человека, которая селективно расщепляет ДНК. Дорназу альфа используют для лечения муковисцидоза.

Другими применимыми комбинациями блокаторов эпителиальных натриевых каналов с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в частности с антагонистами CCR-5, такими как антагонисты от компании Schering-Plough SC-351 125, SCH-55700 и SCH-D; антагонисты от компании Takeda, такие как N/-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N/-диметил-2/-/-пиран-4-аминия хлорид (ТАК-770); и антагонисты CCR-5, описанные в USP 6166037 (в частности в пунктах формулы изобретения 18 и 19), WO 00/66558 (в частности пункт формулы изобретения 8), WO 00/66559 (в частности пункт формулы изобретения 9), WO 04/018425 и WO 04/026873.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будезонид, бекламетазона дипропионат, флутиказона пропионат, циклесонид или мометазона фураат, или стероиды, описанные в WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (в особенности описанные в примерах 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 и 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 и WO 04/66920; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора, такие как описанные в DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 и WO 04/26248; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE4, такие как

циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-1 1294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD1 89659/PD1 68787 (Parke-Davis), AWD-1 2-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) и раскрытые в WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 и WO 04/037805; антагонисты аденозинового рецептора A2B, такие как описанные в WO 02/42298; и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, прокаторол и, в особенности, формотерол, кармотерол и их фармацевтически приемлемые соли, и соединения (в свободной форме или в форме соли или сольвата) формулы (I) из WO 0075114, при этом документ включен в данный документ посредством ссылки, предпочтительно соединения в соответствии с примерами в нем, особенно соединение формулы:



соответствующее индакатеролу и его фармацевтически приемлемым солям или сокристаллам, а также соединения (в свободной форме или в форме соли или сольвата) формулы (I) из WO 04/16601, а также соединения из EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035,

USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490,

WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 и WO 04/108676.

Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинэргические или антиму斯卡риновые средства, в частности ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропиевые соли и CHF 4226 (Chiesi), и гликопирролат, а также описанные в EP 424021, USP 3714357, USP 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 и WO 04/05285.

Подходящие лекарственные средства, обладающие двойным противовоспалительным и бронхорасширяющим действием, включают двойные агонисты

бета-2-адренорецептора/антагонисты мускаринового рецептора, такие как раскрытые в USP 2004/0167167, WO 04/74246 и WO 04/74812.

Подходящие антигистаминные лекарственные средства включают цетиризина гидрохлорид, ацетаминофен, клемастина фумарат, прометазин, лоратадин, дезлоратидин, дифенгидрамин и фексофенадина гидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин, а также раскрытые в JP 2004107299, WO 03/099807 и WO 04/026841.

В соответствии с вышеуказанным в настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболеваний, ассоциированных с регулированием объемов жидкости, проходящей через эпителиальные мембраны, в частности обструктивного заболевания дыхательных путей, который включает введение субъекту, в частности субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сокристалла. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сокристалла для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения состояния, восприимчивого к потенцированию TMEM16A, в частности обструктивного заболевания дыхательных путей, например, хронического бронхита, COPD и бронхоэктаза.

### **Определения**

Используемый в данном документе термин "TMEM16A" относится к кальций-активируемому хлоридному каналу, относящемуся к семейству мембранных белков аноктамина/TMEM16. Семейство TMEM16 имеет в настоящее время десять известных членов. TMEM16A и TMEM16B являются наиболее гомологичными. Порообразующий участок TMEM16A является высоко консервативным во всем семействе. TMEM16A экспрессируется на высоких уровнях в некоторых раковых клетках, как например в случае видов рака желудочно-кишечного тракта и головы и шеи. TMEM16A имеет четыре известных сплайс-вариантов, названных a, b, c и d (см. таблицу 1). Функциональный TMEM16A может быть одним из следующих комбинаций сплайс-вариантов: ac, abc, acd или изоформы abcd. Не известна изоформа, у которой отсутствуют все сплайс-варианты, которая при этом является функциональным хлоридным каналом. Последовательности нуклеиновой кислоты и аминокислотные последовательности TMEM16A человека известны и были опубликованы, например, в Caputo A. et al., Science, 24:322(5901)590-594 (2008). Одна из изоформ (полноразмерная аминокислотная последовательность) соответствует NP\_060513.5 с добавлением 22 аминокислотной вставки в рамку считывания варианта b (ANO1-007 ENSP00000433445) из базы данных Ensembl (см. сайт <http://uswest.ensembl.org/index.html>). Также известны последовательности TMEM16A в некоторых видах. Например, были опубликованы TMEM16A мыши (NM\_178642, NP\_848757, ID гена 101772) и TMEM16A крысы (NM\_001107564, NP\_848757, ID гена 309135). Структурно, белок TMEM16A содержит восемь трансмембранных сегментов и цитозольные амино- и карбокси-концы. TMEM16A также охватывает белки, которые

представляют собой кальций-активируемый хлоридный канал и которые по всей длине последовательности на по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:1, описанной в таблице 1 ниже. Последовательность нуклеиновой кислоты TMEM16A по всей длине последовательности на по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 2, описанной в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновой кислоты TMEM16A человека

Аминокислотная последовательность TMEM16A(abcd) человека (SEQ ID NO: 1, 1008 аминокислот).

**MRVNEKYSTLPAEDRSVHIINICAIEDIGYLPSEGTLNLSVDPDAECKYGL**  
**YFRDGRRKVDYILVYHHKRPSGNRTL VRRVQHSDTPSGARSVKQDHPLPGKASL**  
**DAGSGEPPMDYHEDDKRFRREEYEGNLEAGLELERDEDTKIHGVGFVKIHAPWNVLC**  
 REAEFLKLMPTKKMYHINETRGLLKKINSVLQKITDPIQPKVAEHRPQTMKRLSYPFSR  
 EKQHFLDLSKDSFFDSKTRSTIVYEILKRTTCTKAKYSMG**QGEGRKKDSALLSKRRK**  
**CGKYG**ITSLLANGVYAAA YPLHDGDYNGENVEFNDRKLLYEEWARYGVFVKYQPIDL  
 VRKYFGEKIGLYFAWLGVYTQMLIPASIVGIIVFLYGCATMDENIPSMEMCDQRHNITM  
 CPLCDKTC SYWKMSACATARASHLFDNPATVFFSVFMALWAATFMEHWKRKQMR  
 NYRWDLTGFEEEE**EAVK**DHPRAEYEARVLEKSLKKESRNKE**KRRHIPEESTNKWKOR**  
**VKTAMAGVKL**TDKVKLTWRDRFPAYLTNLVSIIFMIAVTFAIVLGVIIYRISMAAALAM  
 NSSPSVRSNIRVTVTATAVIINLVVILLDEVYGCARWLTKIEVPKTEKSFEERLIFKAFL  
 KFNYSYTPIFYVAFFKGRFVGRPGDYVYIFRSFRMEECAPGGCLMELCIQLSIIMLGKQLI  
 QNNLFEIGIPKMKKLIRYLKQSPPDHEECVKKRQRYEVDYNLEPFAGLTPEYMEMII  
 QFGFVTLFVASFPLAPLALLNIIIEIRLDAKKFVTELRRPVAVRAKDIGI WYNILRGIGKL  
 AVIINAFVISFTSDFIPRLVYLYMYSKNGTMHGFVNHTLSSFNVSDFQNGTAPNDPLDLG  
 YEVQICRYKDYREPPWSENKYDISKDFWAVLAARLAFVIVFQNLVMFMSDFVDWVIPDI  
 PKDISQQIHKEKVL MVELFMREEQDKQQLLETWMEKERQKDEPPCNHHNTKACPDSL  
 G SPAPSHAYHGGVL

Последовательность нуклеиновой кислоты TMEM16A человека (SEQ ID NO: 2)

1 aaagcgggc cggctggcgt ccaagttcct gaccagcgc gggccggccc gcgggaccag  
 61 cagccgggtg gcggcgcgat cggccccgag aggctcagge gcccccgca tcgagcgcgc  
 121 gggccgggcg ggccagggcg gcgggaggag cgggagggcg ccacgtccc ggcgggctg  
 181 ggcgcgggga ggccccggcc cctgcgagcg gcggcggaac gctgcggtct ccggccgag  
 241 agggccggg ggccgtggat ggggagggcg gcggccccgg cggccccage gcacagggcg  
 301 ccacgatgag ggtcaacgag aagtactcga cgctccccgc cgaggaccgc agcgtccaca  
 361 tcataacat ctgcgccatc gaggacatcg gctacctgcc gtcgagggc acgctgctga  
 421 actccttate tgtggacct gatgccgagt gcaagtatgg cctgtacttc agggaccggc  
 481 ggcgcaaggt ggactacatc ctggtgtacc atcacaagag gcctcgggc aaccggacc  
 541 tgtcaggag ggtgcagcac agcgacacc cctctggggc tcgcagcgtc aagcaggacc

601 acccctgcc gggcaagggg gcgtcgtgg atgcaggctc gggggagccc ccgatggact  
 661 accacgagga tgacaagcgc ttccgcaggg aggagtacga gggcaacctc ctggaggcgg  
 721 gcctggagct ggagcgggac gaggacacta aatccacgg agtcgggttt gtgaaaatcc  
 781 atgccccctg gaacgtgctg tgcagagagg ccgagtttct gaaactgaag atgccgacga  
 841 agaagatgta ccacattaat gagaccctg gcctctgaa aaaaatcaac tctgtgctcc  
 901 agaaaatcac agatcccate cagcccaaac tggctgagca caggccccag accatgaaga  
 961 gactctcta tcccttctcc cgggagaagc agcatctatt tgacttctct gataaggatt  
 1021 ctttttcga cagcaaac cggagcacga ttgtctatga gatcttgaag agaacgacgt  
 1081 gtacaaaggc caagtacagc atgggccaag gcgaggggaag aaagaaggac tccgccctc  
 1141 taagtaaaag gcggaaatgt ggggaagtat gcatcacgag cctgctggcc aatggtgtg  
 1201 acgcggctgc ataccactg cacgatggag actacaacgg tgaaaacgc gagttcaacg  
 1261 acagaaaact cctgtacgaa gagtgggcac gctatggagt ttctataag taccagcca  
 1321 tcgacctgt caggaagtat ttggggaga agatggcct gacttcgcc tggctgggag  
 1381 tgtacacca gatgctcct cctgcctcca tegtgggaat cattgtctc ctgtacggat  
 1441 gcgccaccat ggatgaaac atccccagca tggagatgtg tgaccagaga cacaatatca  
 1501 ccatgtgcc gctttgcgac aagacctgca gctactggaa gatgagctca gcctgcgcca  
 1561 cggccccgc cagecacctc ttgcacaacc ccgccacgg ctctctctct gtcttcattg  
 1621 ccctctgggc tgcaccctc atggagcact ggaagcggaa acagatgcga ctcaactacc  
 1681 gctgggacct cacgggcttt gaagaggaag aggaggtgt caaggatcat cctagagctg  
 1741 aatacgaagc cagagtctt gagaagctc tgaagaaaga gtccagaaac aaagagaagc  
 1801 gccggcatat tcagaggag tcaacaaca aatggaagca gagggttaag acagccatgg  
 1861 cgggggtgaa attgactgac aaagtgaagc tgacatggag agatcggctc ccagcctacc  
 1921 tactaactt ggtctccatc atctcatga ttgcagtac gtttccatc gtctcggcg  
 1981 tcatcatcta cagaatctcc atggccccc cttggccat gaactctcc cctccctgc  
 2041 ggtccaacat ccgggtcaca gtcacagcca ccgcagtcac catcaacctc gtggctatca  
 2101 tctctctgga cgaggtgtat ggctgcatag cccgatggct caccaagatc gaggtccaa  
 2161 agacggagaa aagctttgag gagaggtga tctcaagc ttctctctg aagtttga  
 2221 attctacac cccatcttt tacgtggcgt tctcaaaag ccggtttgt ggacccccg  
 2281 gcgactacgt gtacatttc cgttcttcc gaatggaaga gtgtgcgcca ggggctgcc  
 2341 tgatggagct atgcatccag ctacgatca tcatgctggg gaaacagctg atccagaaca  
 2401 acctttcga gatcggcctc ccgaagatga agaagctcat ccgctacctg aagctgaagc  
 2461 agcagagccc cctgaccac gaggagtgtg tgaagaggaa acagcggctac gaggtggatt  
 2521 acaacctgga gcccttcgag gcctcacc cagagtacat ggaatgatc atccagttg  
 2581 gttctgcaac cctgtttgtc gcctcttcc cctggcccc actgtttgcg ctgctgaaca  
 2641 acatcatcga gatccgctg gacgcaaaa agtttctcag tgagctccga aggccggtag  
 2701 ctgtcagagc caaagacatc ggaatctggt acaatctct cagaggcatt gggaagctt  
 2761 ctgtcatcat caatgcctc gtgatctct tcatcttga ctctatccc gcctgtgtg  
 2821 acctctacat gtacagtaag aacgggacca tgcacggctt ctcaaccac acctctct  
 2881 cttcaactg cagtacttc cagaacggca cggccccca tgacccccg gacctgggt  
 2941 acgaggtgca gatctgcagg tataaagact accgagagcc gccgtggtcg gaaaacaagt

3001 acgacatctc caaggacttc tggcccgctc tggcagcccc gctggcgttt gtcacgtct  
 3061 tccagaacct ggtcatgttc atgagcagact ttgtggactg ggtcatcccc gacatcccca  
 3121 aggacatcag ccagcagatc cacaaggaga aggtgctcat ggtggagctg ttcatgcccc  
 3181 aggagcaaga caagcagcag ctgctggaaa cctggatgga gaaggagcgg cagaaggacg  
 3241 agccgccgtg caaccaccac aacaccaaag cctgcccaga cagcctcggc agcccagccc  
 3301 ccagccatgc ctaccacggg ggcgtcctgt agctatgcca gcggggctgg gcagggcagc  
 3361 cgggcatcct gaccgatggg caccctctcc cagggcaggc ggcttcccgc tcccaccag  
 3421 gccccgtggg tctgggttt tctgcaaa tggaggacca cttctgata ggacatttc  
 3481 ctttctctt tctgtttt tccctgtt ttgcacaaa gccattatgc agggaatatt  
 3541 ttttaactg tagtattca gatgaatcaa aatgatggct ggtaatacgg caataaggta  
 3601 gcaaggcag gtgctttgca gaaagaatgc ttggaaactt gactctccct agagtgaaa  
 3661 agtgagcaga ggcccgtaga aacctctc tgaatctcc taattctta agatagatgc  
 3721 aaaatggtaa gccgagcat cgcgcaaaag ctggtcgat gctcagga aaatggaaa  
 3781 cccacgcaag aataatgatt gattccggtt ccaaaagggt tcacctacct gtttcagaaa  
 3841 agttagactt tccatgcct tttcttcca tcagttgagt ggctgagaga gaagtgcctc  
 3901 atccctgagc cacacagggg gcgtgggagc atcccagta tcctggaaa gctagaaggg  
 3961 gacagagtg tcctgatta agcagaaa acgaccttg gcgtcccag caggctccc  
 4021 actgtcagcc acacactgc cccatcaca ccaagccgac ctacagattg ttcatctcc  
 4081 ttatgggaca aaaccggtg accagaaaat gggcagagag agatgacctg gaagcatttc  
 4141 cacagatggg gtcagggttt caagaagtct tagggctcc aggggtccc tggaaacttt  
 4201 agaataat tgggttttt tttcaaat caattatg gtagattgag gattttttt  
 4261 ctgtagctca aaggtggagg gagttatta gtaacaaa tctggtgag aggaatttaa  
 4321 aactgtta ctaccaaga ttttattaa taaaggctta tttttggta acactctct  
 4381 atattttac tcacaggaat gtcactgtg gacaattatt taaaagtgt ataaaacca  
 4441 gtctcataaa tgatatgagt gatctaaatt tgcagcaatg atactaaaca actctctgaa  
 4501 atttctcaag caccaagaga aacatcatt tagcaaaggc caggaggaaa aatagaata  
 4561 aattgtctt gaagatcga ttgatgat gttacattcc cttaactg ccaactgtg  
 4621 tcaaagtca taggtgctg acattccat ttttctaa aatcatgcaa tctgatgctt  
 4681 ctctttctc ttgtacagta agtagttga agtgggttt gtatataaat actgtattaa  
 4741 aaattaggca attacaaaa atcctttat ggaaaccatt ttttaaaaa gtgaatgtac  
 4801 acaaatccac agaggactgt ggctggacat tcactaaat aaattgaa ataccgacct  
 4861 tttctactt gaaaaa

Используемый в данном документе термин "CFTR" обозначает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

Используемый в данном документе термин "мутации" может относиться к мутациям в гене CFTR или в белке CFTR. Термин "мутация CFTR" относится к мутации в гене CFTR, а также термин "мутация CFTR" относится к мутации в белке CFTR. Генетический дефект, или мутация, или изменение нуклеотидов в гене в целом приводят к мутации в белке CFTR, транслируемом с этого гена.

Используемый в данном документе термин "сокристалл" относится к

кристаллическим материалам, состоящим из двух или более разных молекул, как правило, активного фармацевтического ингредиента (API) и средств для образования сокристаллов ("коформеров"), в одной и той же кристаллической решетке.

Используемый в данном документе термин "мутация F508del" или "F508del" обозначает конкретную мутацию в белке CFTR. Мутация представляет собой делецию трех нуклеотидов, которые содержат кодон аминокислоты фенилаланина в положении 508, в результате чего образуется белок CFTR, у которого отсутствует данный остаток фенилаланина.

Термин "мутация CFTR, влияющая на гейтирование", используемый в данном документе, означает мутацию CFTR, которая приводит к продуцированию белка CFTR, для которого преобладающий дефект заключается в низкой вероятности открытия канала по сравнению с нормальным CFTR (Van Goor, F., Hadida S. and Grootenhuis P., "Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis", *Top. Med. Chem.* 3: 91-120 (2008)). Мутации, влияющие на гейтирование, включают без ограничения G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Как используется в данном документе, пациент, который является "гомозиготным" по конкретной мутации, например по F508del, имеет одинаковую мутацию в каждом аллеле.

Как используется в данном документе, пациент, который является "гетерозиготным" по конкретной мутации, например по F508del, имеет данную мутацию в одном аллеле и отличную мутацию в другом аллеле.

Используемый в данном документе термин "модулятор" относится к соединению, которое повышает активность или количество биологического соединения, такого как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое повышает активность или количество CFTR. Увеличение активности, обусловленное модулятором CFTR, может быть вызвано механизмом действия корректора или механизмом действия потенцирующего средства, как описано ниже.

Используемый в данном документе термин "корректор CFTR" относится к соединению, которое увеличивает количество функционального белка CFTR на клеточной поверхности, что приводит к улучшению ионного транспорта.

Используемый в данном документе термин "средство, потенцирующее CFTR" относится к соединению, которое увеличивает активность белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, в качестве канала, что приводит к улучшению ионного транспорта.

Используемый в данном документе термин "средство, увеличивающее экспрессию CFTR" относится к соединению, которое увеличивает количество белка CFTR, которое производит клетка.

Используемый в данном документе термин "CFTR" относится к регулятору трансмембранной проводимости при муковисцидозе, который представляет собой

активируемый протеинкиназой А (РКА) анионный канал в эпителиальных клетках, участвующий в транспорте солей и жидкостей во многих органах, в том числе в легких.

Используемый в данном документе термин "опосредованное CFTR заболевание" относится к заболеванию, ассоциированному либо с уменьшением количества каналов CFTR на клеточной поверхности (например, мутации, влияющие на синтез или процессинг), либо с нарушенной функцией канала CFTR (например, мутации, влияющие на открывание канала или проводимость), или и то и другое.

Используемый в данном документе термин "ингибитор ENaC" относится к ингибитору эпителиальных натриевых каналов.

Используемый в данном документе термин "модулирование" при использовании в данном документе означает увеличение или уменьшение на измеряемое количество.

Используемый в данном документе термин "индуцирование", например, индуцирование активности CFTR, относится к увеличению активности CFTR, либо с помощью корректора, либо потенцирующего средства, либо другого механизма.

Используемый в данном документе термин "мукоцилиарный клиренс (МСС)" относится к первичному врожденному защитному механизму легких. Функциональные компоненты представляют собой защитный слизистый слой, жидкий слой на поверхности дыхательных путей и реснички на поверхности ресничных клеток.

Используемый в данном документе термин "начало эндотермы" относится к обозначенной точке пересечения экстраполированной базовой линии и касательной в точке перегиба в начале пика плавления или кристаллизации. Базовая линия и касательная в точке перегиба определены из зависящего от температуры сигнала теплового потока. В случае чистых и однородных материалов температура начала пика может быть указана как температура плавления.

Используемый в данном документе термин "метастабильный" относится к кристаллической форме химической системы (т. е. к ангидрату, гидрату или сольвату), для которой в заданных условиях окружающей среды (т. е. температуры, давления, активности воды или растворителя) существует по меньшей мере одна дополнительная кристаллическая форма, которая термодинамически более устойчивая, чем метастабильная форма. Кристаллическая форма считается метастабильной, если она может существовать или быть кристаллизована в тех же условиях окружающей среды, но ее превращение в наиболее устойчивую форму кинетически затруднено (т. е. необходима некоторая энергия активации для преобразования в термодинамически более устойчивую кристаллическую форму).

Используемый в данном документе термин "астма" включает как наследственную (не аллергическую) астму, так и приобретенную (аллергическую) астму, легкую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму, вызванную физическим напряжением, профессиональную астму и астму, индуцированную предшествующей бактериальной инфекцией. Лечение астмы также следует понимать как лечение, охватывающее субъектов, например, в возрасте менее 4 или 5 лет, проявляющих

симптомы бронхолегочной обструкции и относящихся или которых можно отнести к "детям со свистящим дыханием", что является общепринятой категорией пациентов, которые представляют собой серьезную проблему для здравоохранения и в настоящее время часто считаются пациентами, страдающими от бронхиальной астмы в начальной или ранней фазе. (Для удобства данное конкретное состояние, относящееся к астме, называют "синдром свистящего дыхания у ребенка"). Профилактическая эффективность в лечении астмы будет подтверждаться снижением частоты или уменьшением тяжести симптоматического приступа, например, острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, улучшением функции легких или улучшением в отношении гиперреактивности дыхательных путей. Это может дополнительно подтверждаться посредством сниженной необходимости в другой, симптоматической терапии, т. е. терапии, предназначенной для ограничения или прекращения симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительной (например, кортикостероидной) или бронхорасширительной. Профилактический эффект при астме может, в частности, проявляться у субъектов, склонных к развитию "утреннего провала". "Утренний провал" представляет собой общепризнанный синдром при астме, часто наблюдаемый у значительной процентной доли страдающих от бронхиальной астмы и характеризующийся приступом бронхиальной астмы, развивающимся, например, между приблизительно 4-6 часами утра, т. е. во время, в значительной степени отдаленное от времени предыдущего введения любого средства для симптоматической терапии бронхиальной астмы.

Термины "пациент", "субъект" или "индивидуум" используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или отличному от человека животному. Термин включает млекопитающих, таких как люди. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, к людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. Предпочтительно субъект представляет собой человека.

Используемый в данном документе термин "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение выраженности или супрессию рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное уменьшение исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения, относится к контролю течения заболевания и уходу за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения по настоящему изобретению для предупреждения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений или устранения заболевания, патологического состояния или нарушения.

Используемые в данном документе термины "лечение", "осуществлять лечение" и т. п. обычно означают улучшение в отношении СФ или его симптомов или уменьшение

тяжести CF или его симптомов у субъекта. Термин "лечение", используемый в данном документе, включает без ограничения следующее: (i) облегчение заболевания или нарушения (т. е. замедление, или прекращение, или снижение степени развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); (ii) смягчение или облегчение тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть не распознаны пациентом; или (iii) предупреждение или задерживание начала, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения, (iiii) увеличение роста субъекта, прирост веса тела, уменьшение количества слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или функции печени, снижение количества случаев инфекций дыхательных путей и/или снижение количества случаев кашля или затруднения дыхания. Улучшения в отношении любого из таких состояний или уменьшение их тяжести можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения такой субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни.

Используемый в данном документе термин "совместное введение" относится к присутствию двух активных средств в крови индивидуума. Активные средства, которые вводят совместно, можно доставлять одновременно или последовательно.

Термин "комбинированная терапия" или "в комбинации с", или "фармацевтическая комбинация" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических средств по существу одновременно, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы, такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, в капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства, которое вводили до, параллельно или последовательно друг с другом без конкретных ограничений по времени. В каждом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств в лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Используемое в данном документе выражение "необязательно замещенный" используют взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". В целом термин "необязательно замещенный" относится к замене водородных радикалов в заданной структуре радикалом указанного заместителя. Конкретные заместители описаны в определениях и в описании соединений и их примеров. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и, когда более чем одно положение в любой заданной структуре

может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть таким же или различным в каждом положении.

Используемый в данном документе термин "C<sub>1-6</sub>алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Термины "C<sub>1-6</sub>алкил", "C<sub>1-4</sub>алкил" и "C<sub>1-2</sub>алкил" следует понимать соответственно. Иллюстративные примеры C<sub>1-6</sub>алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изобу*тил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *изопент*ил, *неопент*ил и *n*-гексил. Подобным образом, алкильная часть (т. е. алкильный фрагмент) алкокси имеет такое же определение, как указано выше. Если указано, что он "необязательно замещен", алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещен или замещен одним или несколькими заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случая заместителей, представляющих собой галоген, такого как перхлор- или перфторалкилы). "Галогензамещенный алкил" относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере одно замещение галогеном.

Используемый в данном документе термин "C<sub>1-4</sub>алкокси" относится к алкильному фрагменту, присоединенному посредством кислородного мостика (т. е. представляет собой -O-C<sub>1-4</sub>алкильную группу, где C<sub>1-4</sub>алкил определен в данном документе). Иллюстративные примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси и т. п. Предпочтительно алкоксигруппы содержат приблизительно 1-4 атома углерода, более предпочтительно приблизительно 1-2 атома углерода.

Используемый в данном документе термин "C<sub>1-4</sub>алкокси" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему от 1 до 4 атомов углерода. Термин "C<sub>1-2</sub>алкокси" следует понимать соответственно.

"Галоген" или "галогено" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод (предпочтительные галогены в качестве заместителей представляют собой фтор и хлор).

Используемый в данном документе термин "галогензамещенный C<sub>1-4</sub>алкил" или "галоген-C<sub>1-4</sub>алкил" относится к C<sub>1-4</sub>алкильной группе, определенной в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Галоген-C<sub>1-4</sub>алкильная группа может представлять собой моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкил, дигалоген-C<sub>1-4</sub>алкил или полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкил, включая пергалоген-C<sub>1-4</sub>алкил. Моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоген-C<sub>1-4</sub>алкильные и полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкильные группы могут содержать два или более таких же атомов галогена или комбинацию различных галогеновых групп в алкиле. Как правило, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкильная группа содержит не более 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогеновых групп. Неограничивающие примеры галоген-C<sub>1-4</sub>алкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалоген-C<sub>1-4</sub>алкильная

группа относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Используемый в данном документе термин "галогензамещенный  $C_{1-4}$ алкокси" или "галоген- $C_{1-4}$ алкокси" относится к  $C_{1-4}$ алкоксигруппе, определенной в данном документе выше, где по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Неограничивающие примеры галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси и т. п.

Используемый в данном документе термин "гидроксизамещенный  $C_{1-4}$ алкил" относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, определенной в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода заменен гидроксильной группой. Гидроксизамещенная  $C_{1-4}$ алкильная группа может представлять собой моногидрокси- $C_{1-4}$ алкил, дигидрокси- $C_{1-4}$ алкил или полигидрокси- $C_{1-4}$ алкил, включая пергидрокси- $C_{1-4}$ алкил. Моногидрокси- $C_{1-4}$ алкил может содержать одну гидроксильную группу в алкильной группе. Дигидрокси- $C_{1-4}$ алкильные и полигидрокси- $C_{1-4}$ алкильные группы могут содержать две или более таких же гидроксильных групп или комбинацию различных гидроксильных групп в алкиле. Как правило, полигидрокси- $C_{1-4}$ алкильная группа содержит не более 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 гидроксигрупп. Неограничивающие примеры гидроксизамещенного  $C_{1-4}$ алкила включают гидроксиметил, дигидроксиметил, пентагидроксиэтил, дигидроксиэтил и дигидроксипропил. Пергидрокси- $C_{1-4}$ алкильная группа относится к  $C_{1-4}$ алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены гидрокси-атомами.

Термин "оксо" ( $=O$ ) относится к атому кислорода, присоединенному к атому углерода или серы с помощью двойной связи. Примеры включают карбонильные, сульфинильные или сульфонильные группы ( $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$ ), такие как кетон, альдегид или часть кислоты, сложный эфир, амид, лактонная или лактамная группа и т. п.

Термин "арил" или " $C_{6-10}$ арил" относится к 6-10-членным ароматическим карбоциклическим фрагментам, содержащим одиночную (например, фенил) или конденсированную кольцевую систему (например, нафталин.). Типичной арильной группой является фенильная группа.

Термин " $C_{3-6}$ циклоалкил" относится к карбоциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным (например, к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу).

Термин " $C_{4-6}$ гетероцикл" относится к моноциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным, которое содержит от 4 до 6 атомов в кольце и которое содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из серы, кислорода и/или азота. Типичная " $C_{4-6}$ гетероциклическая" группа включает оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-

1,1-диоксид, тетрагидротиопиран-1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил.

Термин "полностью или частично насыщенный гетероцикл" относится к неароматическому кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать в форме одиночного кольца, бициклического кольца (включая конденсированные гетероциклические кольца) или спирального кольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой 4-10-членное кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов (предпочтительно 1, 2 или 3 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, где гетероциклическое кольцо является конденсированным к арильному или гетероарильному кольцу (например, 2,3-дигидробензофуранил, индолинил (или 2,3-дигидроиндолил), 2,3-дигидробензотиофенил, 2,3-дигидробензотиазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*b*]пиазинил). Используемый в данном документе термин "спиральный" или "спиро" означает двухкольцевую систему, где оба кольца имеют один общий атом. Примеры спиральных колец включают 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2,6-дiazаспиро[3.4]октан, 8-азаспиро[4.5]декан, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 5-азаспиро[2.5]октан, 4,7-дiazаспиро[2.5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, и т. п.

Частично насыщенные или полностью насыщенные гетероциклические кольца включают группы, такие как эпокси, азиридилил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, дигидропиридинил, пирролидинил, имидазолидинил, имидазолинил, 1Н-дигидроимидазолил, гексагидропиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиазолидинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, оксазинил, морфолино, тиоморфолино, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, тиазолидинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан и т. п.

Термин "конденсированные гетероциклические кольца" или "8-10-членные конденсированные гетероциклические кольца" включает полностью или частично насыщенные группы, такие как 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-*c*]пиадин, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол, октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиазин, 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 1Н-пиазол, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиазин или 3-азабицикло[3.1.0]гексан. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо является конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранил, индолинил (или 2,3-дигидроиндолил), 2,3-дигидробензотиофенил, 2,3-дигидробензотиазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*b*]пиазинил и т. п.).

Если не указано иное, термин "гетероарил" относится к ароматическим фрагментам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5-6-членной ароматической кольцевой системе (например, представляет собой пирролил, пиридил, пиразолил, индолил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, оксазолил, имидазолил, тетразолил, триазинил, пиримидил, пиразинил, тиазолил и т. п.)

Выражение "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество, композиция или лекарственная форма должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающими, подвергающимся их действию.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I), а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), к ротамерам, таутомерам, изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием) и к образуемым по своей природе фрагментам (например, к полиморфам, сокристаллам, сольватам и/или гидратам). Если присутствует фрагмент, способный к образованию соли, то также включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли.

При использовании в данном документе формы единственного числа и подобные выражения, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует понимать как охватывающие как формы единственного числа, так и множественного числа, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту. Предложенное в данном документе использование всех без исключения примеров или иллюстративного стиля изложения (например, "такой как") предназначено лишь для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничение объема настоящего изобретения, если не заявлено иное.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит один стереоцентр, и стереоизомер находится в R-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит один стереоцентр, и стереоизомер находится в S-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра, и стереоизомер находится в R, R-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра, и стереоизомер находится в R, S-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра, и стереоизомер находится в S, R-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами в виде выделенного стереоизомера, где соединение содержит два стереоцентра, и стереоизомер находится в S, S-конфигурации.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение в соответствии с примерами, где соединение содержит 1 или 2 стереоцентра, в виде рацемической смеси.

Также является возможным, что промежуточные соединения и соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охвачены в пределах объема настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными значениями энергии, которые являются взаимопревращаемыми посредством низкоэнергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминная изомеризация. Конкретный пример протонного таутомера представляет собой имидазольный фрагмент, где протон может мигрировать между двумя атомами азота в кольце. Валентные таутомеры включают взаимопревращения посредством реорганизации некоторых из связывающих электронов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, в свободной форме. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, в форме соли. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, в форме соли присоединения кислоты. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений в соответствии с примерами в свободной форме. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений в соответствии с примерами в форме соли. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений в соответствии с примерами в форме соли присоединения кислоты. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений в соответствии с примерами в форме фармацевтически приемлемой соли. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений в соответствии с примерами в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут также быть получены в форме их гидратов или могут включать другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по

своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такими молекулами растворителя являются таковые, широко используемые в области фармацевтики, которые известны как нетоксичные для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, т. е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные выполнять функцию доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) со средством для образования сокристаллов при условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

Соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с помощью синтетических путей синтеза, которые включают способы, аналогичные тем, которые хорошо известны в области химии, в частности, в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, или являются легко получаемыми с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получаемыми с помощью способов, обычно описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), или *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные с помощью онлайн-базы данных Beilstein)).

Дополнительное необязательное восстановление, окисление или другую функционализацию соединений формулы (I) можно проводить в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

В пределах объема данного текста только легко удаляемая группа, которая не является составляющей частью определенного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначена "защитной группой", если контекст не указывает на иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные

группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross и J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, и в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982. Характеристикой защитных групп является то, что их можно легко удалять (т. е. без возникновения нежелательных вторичных реакций) например, посредством сольволиза, восстановления, фотоллиза или, в качестве альтернативы, при физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

Соли соединений по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, можно получить с помощью способа, известного специалистам в данной области техники. Например, соли присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению получают с помощью традиционного способа, например, посредством обработки соединений кислотой или подходящим реагентом анионного обмена. Соли можно превращать в свободные соединения в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Соли присоединения кислоты можно превращать, например, посредством обработки подходящим основным средством.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

В случае тех соединений, которые содержат асимметрический атом углерода, такие соединения существуют в отдельных оптически активных изомерных формах или в виде их смесей, например, в виде рацемических или диастереомерных смесей. Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереоизомеров и превращения (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры можно также разделять посредством применения коммерчески доступной колонки для хиральной HPLC.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме

их солей или оптически чистого материала. Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

Для иллюстративных целей схемы реакций, изображенные ниже, обеспечивают возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см. раздел Примеры ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко замещены для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакции. Кроме того, множество соединений, полученных посредством описанных ниже способов, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с применением традиционных химических методик, широко известных специалистам в данной области техники.

### ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Следующие примеры соединений по настоящему изобретению иллюстрируют настоящее изобретение. Способы получения таких соединений описаны далее.

#### Сокращения

Используемые сокращения являются общепринятыми в уровне техники или означают приведенное ниже.

Ac: ацетил	мин.: минута(минуты)
AcOH, HOAc: уксусная кислота	Me: метил
ATP: аденозин-5'-трифосфат	DEA: диэтилизопропиламин
водн.: водный	DME: 1,4-диметоксиэтан
arr. q: выявляемый квартет	EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота
Ar: ароматический	HOEt: 1-гидрокси-7-азабензотриазол
ADME: абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция	масса/заряд: отношение массы к заряду
ммоль: миллимоль	HBTU: гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
BINAP: рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил	Alloc: защитная группа, представляющая собой аллилоксикарбонил
BPR: регулятор противодавления	M и mM: молярный и миллимолярный
br: широкий	mg: миллиграмм
BSA: бычий сывороточный альбумин	EDC1: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
BOP: гексафторфосфат (бензотриазол-1-	PdCl <sub>2</sub> (dppf)-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : комплекс дихлорида 1,1'-

илокси)трис(диметиламино)фосфония	бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана
DCC: дициклогексилкарбодиимид	мкл, мл и л: микролитр, миллилитр и литр
PyBOP: гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония	н.: эквивалент на литр
рассчит.: рассчитано	n-BuLi: <i>n</i> -бутиллитий
d: дублет; dd: дублет дублетов	ЯМР: ядерный магнитный резонанс
DCM: дихлорметан	o/n: в течение ночи
Diox: диоксан	PFA: перфторалкокси (фторполимер)
DMF: N, N-диметилформаид	ppm: частей на миллион
DMSO: диметилсульфоксид	Ph: фенил
DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин	q: квартет
dppp: 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан	к. т.: комнатная температура
ESI-MS: масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением	об./мин.: обороты в минуту
Et и EtOAc: этил и этилацетат	s: синглет
FCC: колоночная флеш-хроматография	SFC: сверхкритическая флюидная хроматография
HATU: гексафторфосфат O-(7-азобензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония	t: триплет
HOAt: 1-гидрокси-7-азабензотриазол	TEA: триэтиламин
HPLC: жидкостная хроматография высокого давления	THF: тетрагидрофуран
ч., час.: час(часы)	2-MeTHF: 2-метилтетрагидрофуран
HRMS: масс-спектрометрия высокого разрешения	TFA: трифторуксусная кислота
LC и LCMS: жидкостная хроматография и жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	HEK293: клетки почек эмбриона человека 293
NMU: N-нитрозо-N-метилмочевина	DMEM: среда Игла, модифицированная по Дульбекко
MeOH: метанол	вес.: вес
HEPES: 4-(2-гидроксиэтил)-1-	TBME: <i>трет</i> -бутилметилловый эфир

пиперазинэтансульфоновая кислота	
EGTA: этиленгликольтетрауксусная кислота	TFAA: трифторуксусная кислота
PBS: фосфатно-солевой буферный раствор, pH 7,4	УНР: пероксигидрат мочевины
MS: масс.	рац: рацемический
m: мультиплет	TLC: тонкослойная хроматография
Rt: время удерживания	
RM: реакционная смесь	

### АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Масс-спектры получали на системах LC-MS, SFC-MS или GC-MS с применением методов ионизации электрораспылением, химической ионизации или ионизации электронным ударом с помощью ряда инструментов, имеющих следующие конфигурации: система для HPLC Agilent 1100 с масс-спектрометром Agilent 6110, [M+H]<sup>+</sup> относится к протонированному молекулярному иону химических соединений.

Спектры ЯМР получали на ЯМР-спектрометрах Bruker AVANCE 400 МГц или 500 МГц с применением ICON-NMR под управлением программы TopSpin. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, и они представлены относительно резонанса растворителя.

### LC/MS

**Образец растворяют в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводят непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят с использованием одного из следующих способов:**

#### Условия для HPLC:

**Способы MS** Применяли системы Agilent 1100 HPLC с масс-спектрометром Agilent 6110

#### Способ LowpH v002

Колонка Phenomenex Gemini C18, 50×4,6 мм, 3,0 мкм

Температура колонки 50°C

Элюенты А: H<sub>2</sub>O, В: метанол, оба содержат 0,1% TFA

Скорость потока 1,0 мл/мин.

Градиент от 5% до 95% В за 2,0 мин., 0,2 мин. 95% В

#### Способ 2min low pH LC v003

Колонка Waters BEH C18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм

Температура колонки 50°C

Элюенты А: H<sub>2</sub>O, В: ацетонитрил, оба содержат 0,1% TFA

Скорость потока 0,8 мл/мин.

Градиент 0,20 мин. 5% В; от 5% до 95% В за 1,30 мин., 0,25 мин. 95% В

Способ RXNMON\_Acidic

Колонка Sunfire C18, 3,5 мкм, 3,0×30 мм

Температура колонки 40°C

Элюенты А: вода+0,05% трифторуксусной кислоты, В: АСN

Скорость потока 2,0 мл/мин.

Градиент от 5% до 95% В за 2,0 мин.

Способ RXNMON\_Basic

Колонка XBridge C18, 3,5 мкм, 3,0×30 мм

Температура колонки 40°C

Элюенты А: вода+5 мМ гидроксида аммония, В: АСN

Скорость потока 2,0 мл/мин.

Градиент от 5% до 95% В за 2,0 мин.

Способ RXNMON\_Acidic\_NonPolar

Колонка Sunfire C18, 3,5 мкм, 3,0×30 мм

Температура колонки 40°C

Элюенты А: вода+0,05% трифторуксусной кислоты, В: АСN

Скорость потока

Градиент от 40% до 98% В за 2,0 мин.

Способ 8minLowpHv01

Колонка Acquity CSH C18, 100×2,1 мм

Температура колонки 50°C

Элюенты А: Н<sub>2</sub>О, В: ацетонитрил, оба содержат 0,1% муравьиной кислоты

Скорость потока 0,7 мл/мин.

Градиент 0,0 мин. 2% В; от 2% до 98% В за 6,20 мин., 1,0 мин. 98% В

Способ Product Analysis\_Acidic

Колонка ACQUITY UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 мкм, 2,1 мм X 50 мм

Температура колонки 50°C

Элюенты А: вода+0,1% муравьиной кислоты, В: АСN

Скорость потока 2,0 мл/мин.

Градиент от 2% до 98% В за 5,0 мин.

Способ Product Analysis\_Basic

Колонка ACQUITY UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 мкм, 2,1 мм X 50 мм

Температура колонки 50°C

Элюенты А: вода+5 мМ гидроксида аммония, В: АСN

Скорость потока 2,0 мл/мин.

Градиент от 2% до 98% В за 5,0 мин.

Способ 1\_SFC

Сорастворитель: 40% EtOH

Колонка: Lux Cellulose-4, 30×250 мм

Обнаружение: УФ при 260 нм  
Скорость потока: 80 г/минута  
Установленное значение BPR: 125 бар  
Объем пробы: 50 мг

Способ 2 SFC

Соразтворитель: 40% MeOH, 10 mM NH<sub>4</sub>OH  
Колонка: IC, 21×250 мм  
Обнаружение: УФ при 205 нм  
Скорость потока: 80 г/минута  
Установленное значение BPR: 100 бар

Способ 3 SFC

Соразтворитель: 40% EtOH  
Колонка: IA, 21×250 мм, 5 мкм  
Обнаружение: УФ при 270 нм  
Скорость потока: 80 г/минута  
Установленное значение BPR: 125 бар  
Объем пробы: 50 мг

Способ 4 SFC

Соразтворитель: 5-55% MeOH с 10 mM NH<sub>4</sub>OH  
Колонка: Lux Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм  
Обнаружение: УФ при 250 нм  
Скорость потока: 5 мл/минута

Способ 5 SFC

Колонка: IB, 21×250 мм  
Скорость потока: 80 г в минуту  
Соразтворитель: 15% MeOH, 10 mM NH<sub>4</sub>OH  
Обнаружение: 260 нм  
Установленное значение BPR: 125 бар  
Объем пробы: 12 мг

Способ 6 SFC

Колонка: Chiralpak IB, 21×250 мм  
Скорость потока: 80 г в минуту  
Соразтворитель: 20% MeOH  
Обнаружение: 254 нм  
Установленное значение BPR: 125 бар  
Объем пробы: 11 мг

Способ 1 препаративной HPLC

Колонка колонка X-Bridge, 30×50 мм, 5 мкм  
Элюент А: водный 5 mM NH<sub>4</sub>OH, В: ACN  
Скорость потока 75 мл/мин.

Объем пробы: проба объемом 1,5 мл)

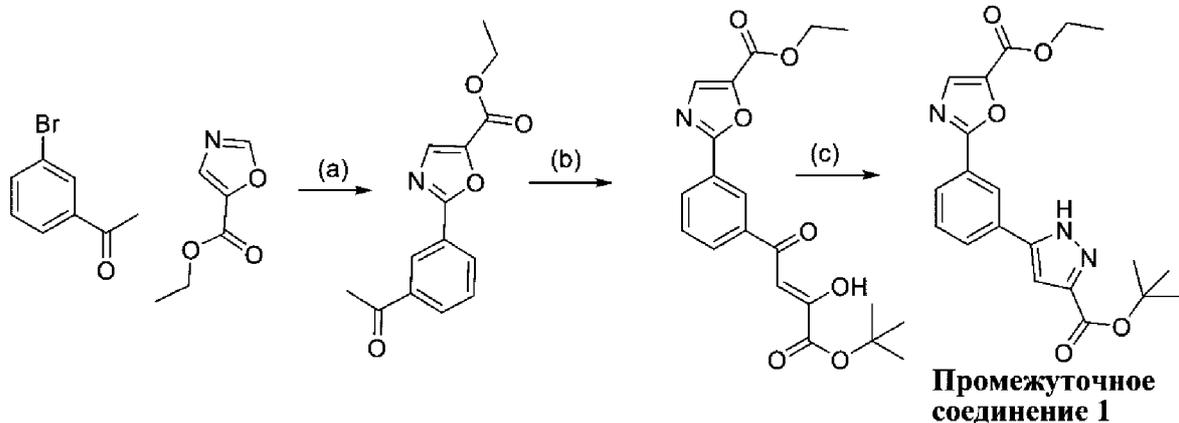
Способ 2 препаративной HPLC (низкий pH, 20-50% В, муравьиная кислота)

### Экспериментальная часть

#### ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение 1 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 1.

**Схема 1**



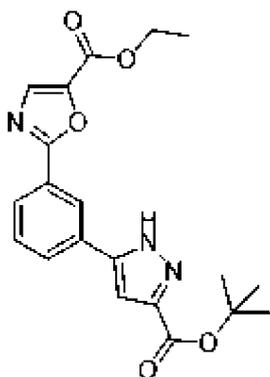
Стадия (a) предусматривает реакцию внедрения по связи С-Н оксазола в галогенароматическое соединение в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub> или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos или RuPhos, или с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3, RuPhos-Pd-G1, G2, G3, в присутствии пивалевой кислоты и подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при нагревании в инертной атмосфере.

Стадия (b) предусматривает депротонирование с помощью сильного основания, такого как LiHMDS или LDA, в THF при низкой температуре с последующим добавлением ди-трет-бутилоксалата с получением трет-бутиленоилацетата, который применяют в неочищенном виде на следующей стадии.

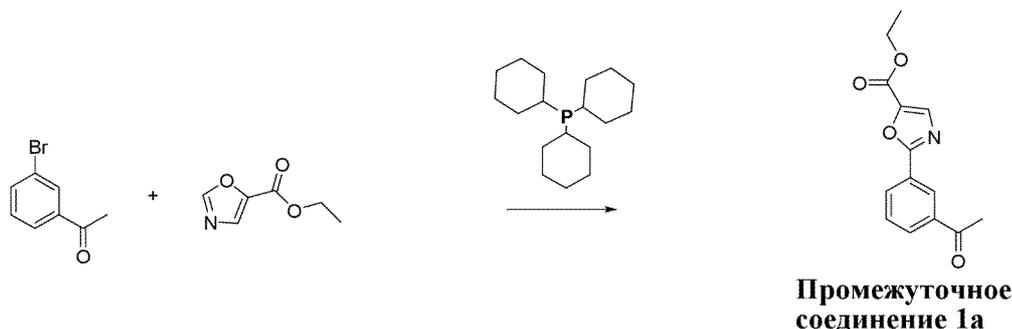
Стадия (c) предусматривает образование пиразольного кольца путем обработки трет-бутиленоилацетатного промежуточного соединения с помощью гидрата гидразина с последующим нагреванием с уксусной кислотой.

#### **Промежуточное соединение 1:**

**этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат**



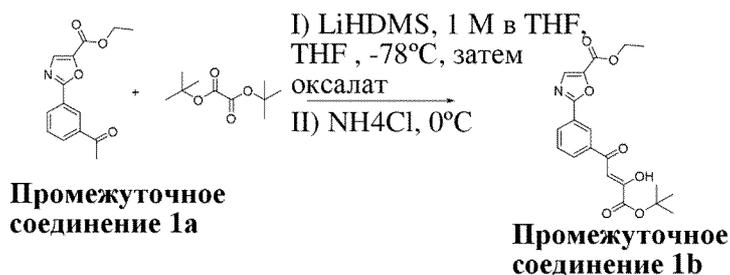
Стадия 1. Этил-2-(3-ацетилфенил)оксазол-5-карбоксилат



Пивалевую кислоту (24,8 мл, 221 ммоль) добавляли в раствор этилоксазол-5-карбоксилата [CAS 118994-89-1] (78,0 г, 553 ммоль) и 1-(3-бромфенил)этанона [CAS 2142-63-4] (110 г, 553 ммоль) в диоксане (1,4 л) в атмосфере азота. В данный раствор добавляли  $K_2CO_3$  (229 г, 1659 ммоль), затем трициклогексилфосфин (10,8 г, 38,71 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (4,7 г, 6,98 ммоль). RM нагревали до  $110^\circ C$  и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью TLC (30% этилацетата в петролейном эфире), с помощью которой обнаруживали полное израсходование исходных материалов. RM фильтровали через целит и разбавляли с помощью воды и EtOAc ( $2 \times 200$  мл). Органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 136,0 г (67%) этил-2-(3-ацетилфенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1a**, в виде грязно-белого твердого вещества.

LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 260,3  $[M+H]^+$ , 2minLowpH\_v3.

Стадия 2. (Z)-Этил-2-(3-(4-(трет-бутокси)-3-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)фенил)оксазол-5-карбоксилат

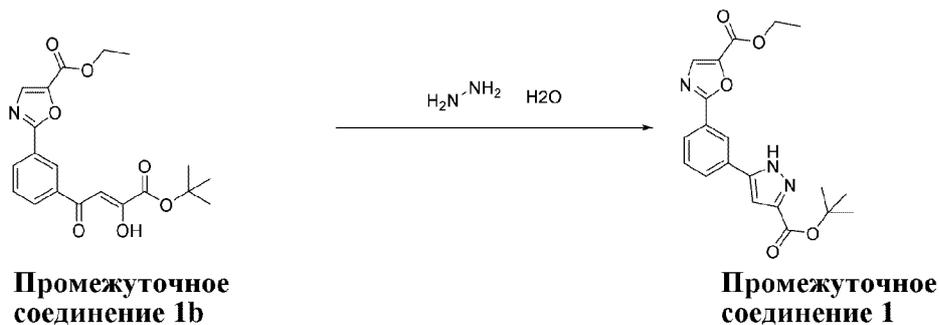


В перемешиваемый раствор этил-2-(3-ацетилфенил)оксазол-5-карбоксилата,

**промежуточного соединения 1a** (40 г, 154,4 ммоль), в THF (320 мл) добавляли LiHMDS (1 М в THF) (183,7 мл, 183,7 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. RM выдерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли ди-трет-бутилоксалат [CAS 691-64-5] (40,24 г, 199,1 ммоль) в THF (100 мл) в течение 30 мин. с поддержанием внутренней температуры ниже  $-70^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали при  $10^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью TLC (20% этилацетат в петролейном эфире), с помощью которой наблюдали полное израсходование этил-2-(3-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)фенил)оксазол-5-карбоксилата. Реакционную смесь гасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 215 г (87%) (Z)-этил-2-(3-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1b**; в виде коричневого масла, которое применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,57 мин.; MS масса/заряд 388,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v3.

Стадия 3. Этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат



Гидрат гидразина (9,4 мл, 168,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (Z)-этил-2-(3-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (60,0 г, 155,0 ммоль) в этаноле (500 мл) и RM охлаждали до  $10^{\circ}\text{C}$ . Уксусную кислоту (23,16 мл, 386 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин., затем температуру повышали до  $70^{\circ}\text{C}$  и RM перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью TLC (20% этилацетата в петролейном эфире), с помощью которой наблюдали полное израсходование (Z)-этил-2-(3-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-4-оксобут-2-еноил)фенил)оксазол-5-карбоксилата. RM концентрировали с получением неочищенного материала, который добавляли в насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (300 мл  $\times$  3). Органические слои последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением 25,1 г (47%) этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1**; в виде грязно-белого твердого вещества.

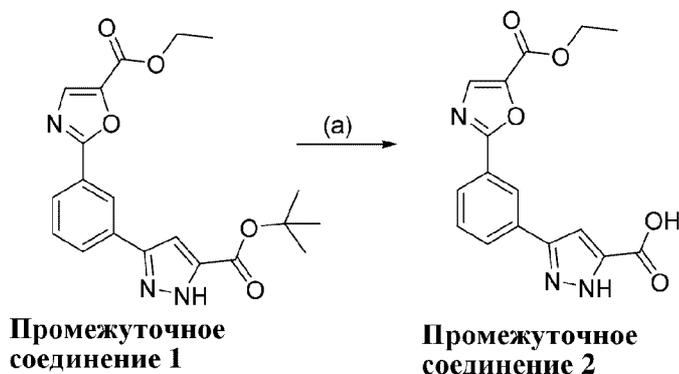
LCMS Rt: 1,53 мин.; MS масса/заряд 384,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,52 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,09 (br d,  $J=7,82$  Гц, 1 H) 8,03 (br d,  $J=7,82$  Гц, 1 H) 7,67 (br t,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,39 (q,  $J=7,01$  Гц, 2 H)

1,57 (s, 9 H) 1,35 (t, J=7,09 Гц, 3 H)

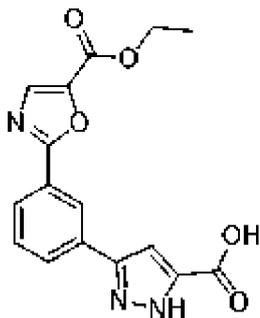
Промежуточное соединение 2 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 2.

### Схема 2



Стадия (а) схемы 2 предусматривает удаление сложного трет-бутилового эфира с получением карбоновой кислоты с применением подходящей кислоты, такой как HCl или TFA, в растворителе, таком как DCM или диоксан.

**Промежуточное соединение 2: 3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота**



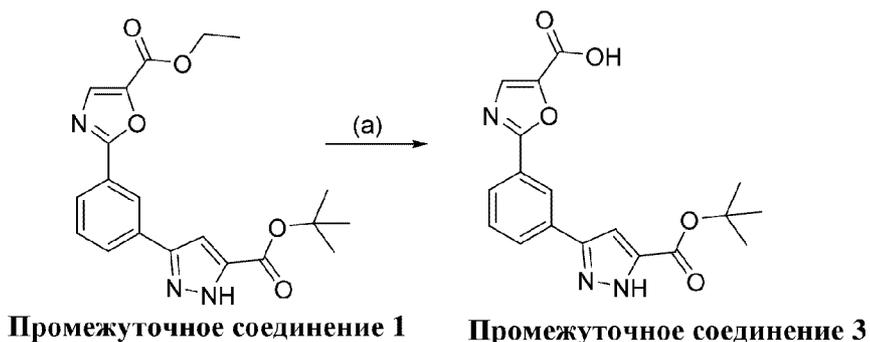
TFA (4,02 мл, 52,2 ммоль) добавляли медленно в перемешиваемый раствор этил-2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1** (1 г, 2,61 ммоль), в DCM (10 мл) и RM подвергали мониторингу с помощью LCMS. Через 3,5 часа RM концентрировали с получением 3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 2**, с количественным выходом.

LCMS Rt: 0,87 мин.; MS масса/заряд 328,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

Промежуточное соединение 3 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 3.

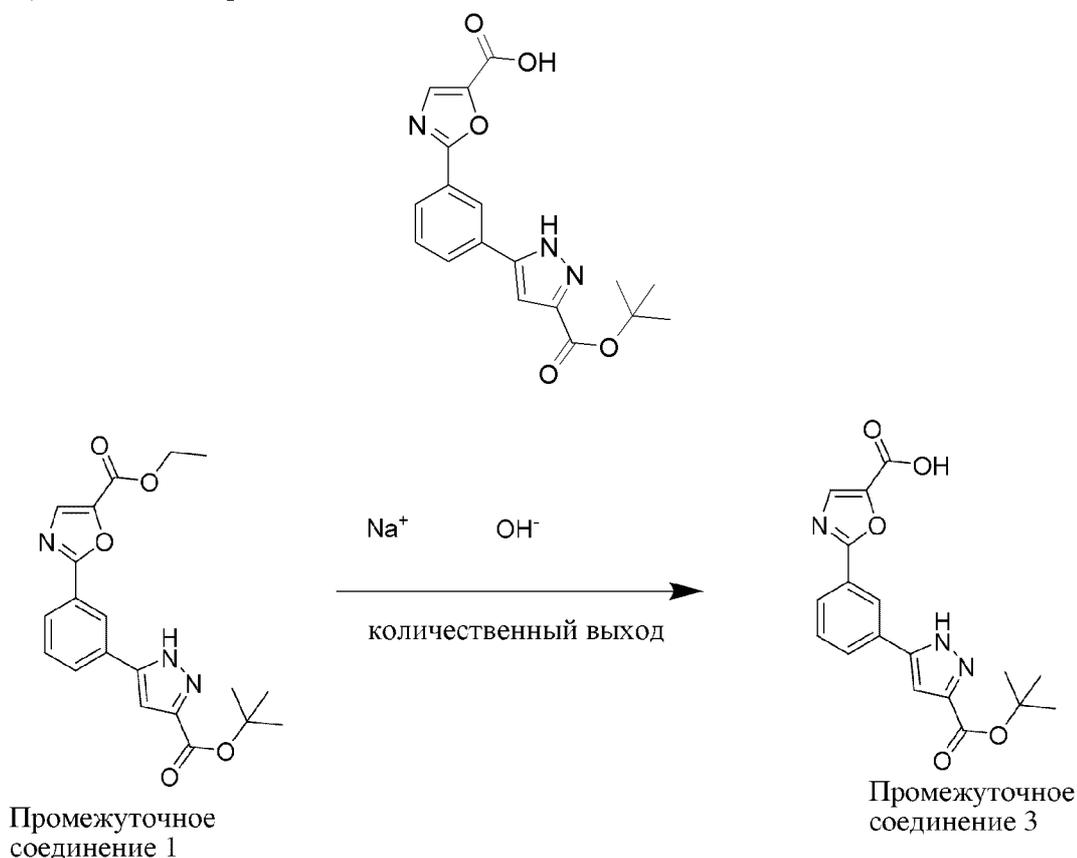
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 8,06-8,16 (m, 1 H) 8,03 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 1,57 (s, 9 H)

### Схема 3



Стадия (а) схемы 3 предусматривает преобразование сложного этилового эфира **промежуточного соединения 1** в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в THF, метаноле или воде.

**Промежуточное соединение 3: 2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота**



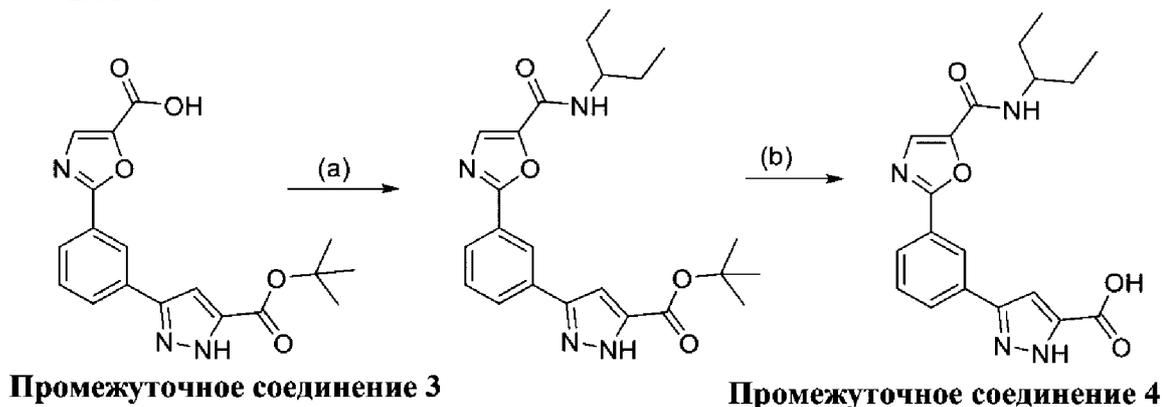
В суспензию этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1** (15,38 г, 40,1 ммоль), в этаноле (100 мл) добавляли раствор NaOH (3,21 г, 80 ммоль) в воде (40 мл) при комнатной температуре. РМ быстро становилась прозрачным желто-оранжевым раствором. Через 45 мин. добавляли 150 мл 10% водной лимонной кислоты с доведением рН до 2. Полученный осадок фильтровали с промыванием водой и высушивали с получением количественного выхода 2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 3**.

LCMS Rt: 0,90 мин.; MS масса/заряд 356,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,53 (t, J=1,52 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,08 (dt, J=7,83, 1,39 Гц, 1 H) 8,03 (dt, J=8,08, 1,26 Гц, 1 H) 7,66 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,38 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 1,35 (t, J=7,07 Гц, 3 H)

Промежуточное соединение 4 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 4.

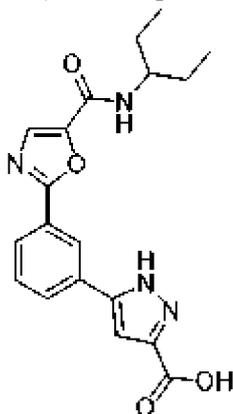
**Схема 4**



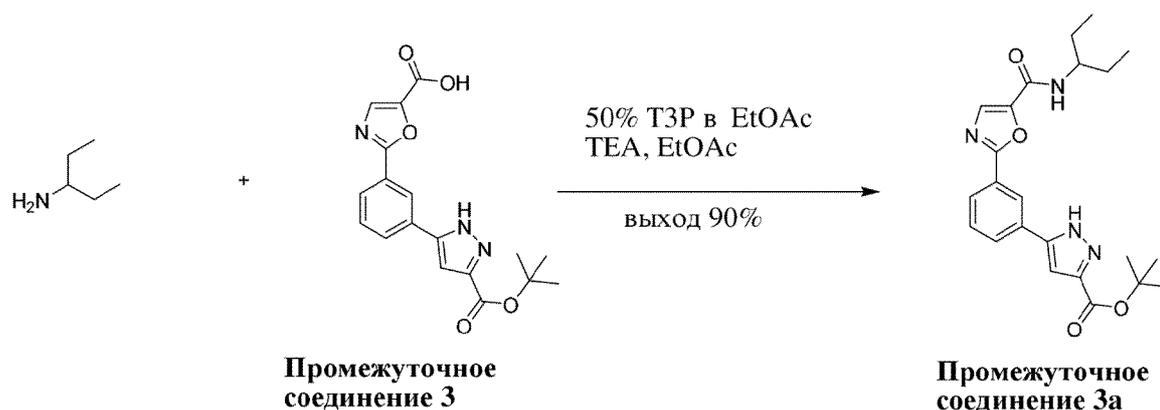
Стадия (a) предусматривает реакцию амина с **промежуточным соединением 3** в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР, НСТУ или руВОР.

Стадия (b) схемы 4 предусматривает удаление сложного трет-бутилового эфира с получением карбоновой кислоты с применением подходящей кислоты, такой как HCl или TFA, в растворителе, таком как DCM или диоксан.

**Промежуточное соединение 4: 5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота**



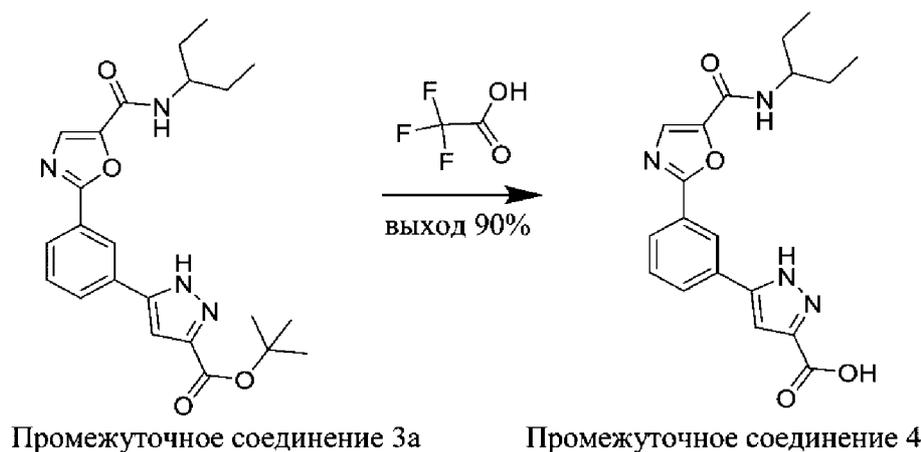
Стадия 1. трет-Бутил-5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат



2-(3-(3-(трет-Бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновую кислоту, **промежуточное соединение 3** (20 г, 56,3 ммоль), перемешивали в EtOAc (200 мл) с получением мелкодисперсной суспензии. Добавляли TEA (23,53 мл, 169 ммоль) и 3-пентиламин (14,43 мл, 124 ммоль). Добавляли по каплям ТЗР (50% в EtOAc) (49,7 мл, 84 ммоль) и RM перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления 5% лимонной кислоты (300 мл) и перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Водный слой промывали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали водой, 1 н. NaOH, снова водой и затем соевым раствором. EtOAc высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 21,6 г (86%) трет-бутил-5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата, **промежуточного соединения 3a**.

LCMS Rt: 1,12 мин.; MS масса/заряд 425,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

Стадия 2. 5-(3-(5-(Пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



В перемешиваемую суспензию трет-бутил-5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата, **промежуточного соединения 3a** (21,6 г, 50,9 ммоль), в дихлорметане (150 мл) добавляли TFA (40 мл, 519 ммоль). RM перемешивали в течение 18 ч. и подвергали мониторингу с помощью LCMS. RM концентрировали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в смеси EtOAc/вода 50/50. Медленно примешивали раствор 10 н. NaOH (55 мл) с растворением

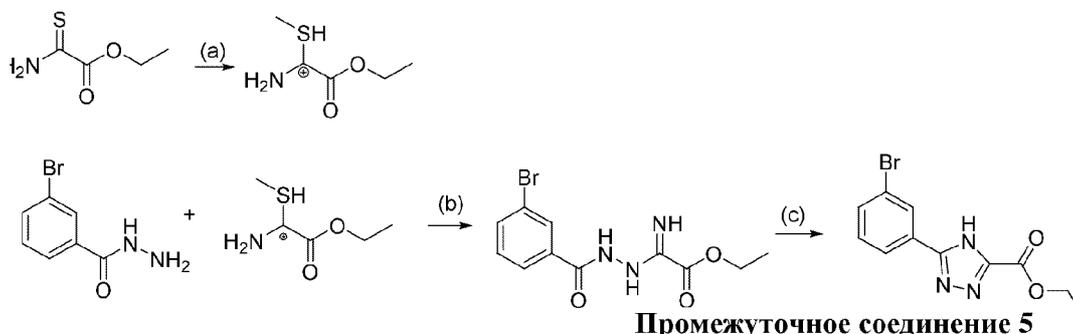
неочищенного продукта в водном слое (pH 10). Слой EtOAc удаляли и добавляли 25 мл 6 н. HCl в водный слой при тщательном перемешивании с получением белого осадка, который фильтровали с промыванием водой и высушивали с получением 16,89 г (выход 90%) 5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 4**, в виде белого твердого вещества.

LCMS Rt: 0,84 мин.; MS масса/заряд 369,5 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,04 (br s, 1 H) 13,46 (br s, 1 H) 8,56 (br s, 1 H) 8,29 (br d, J=8,56 Гц, 1 H) 8,11 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 8,05 (br d, J=7,09 Гц, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,65 (br t, J=7,34 Гц, 1 H) 7,33 (br s, 1 H) 3,72-3,85 (m, 1 H) 1,55-1,66 (m, 2 H) 1,44-1,54 (m, 2 H) 0,89 (t, J=7,34 Гц, 6 H).

Промежуточное соединение 5 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 5.

#### Схема 5

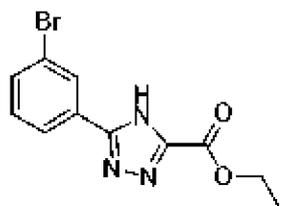


Стадия (а) предусматривает алкилирование коммерчески доступного тиоамида с помощью реагента, такого как тетрафторборат триметиллоксония, при подходящей температуре, такой как 0°C.

Стадия (b) предусматривает реакцию алкилированного материала с 3-бромбензогидразидом в подходящем растворителе, таком как DCM.

Стадия (c) предусматривает нагревание промежуточного иминоацетата в растворителе, таком как NMP или EtOH, до подходящей температуры, такой как 120°C или 180°C, с получением триазольного **промежуточного соединения 5**.

**Промежуточное соединение 5: этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат**



#### Стадия 1. Этил-2-(2-(3-бромбензоил)гидразинил)-2-иминоацетат

В раствор этилкарбамотиоилформиата (250 г, 1,88 моль) в дихлорметане (6,25 л) несколькими партиями добавляли тетрафторборат триметиллоксония (306 г, 2,07 моль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч. при комнатной температуре. 3-

Бромбензогидразид (213 г, 990,48 ммоль) добавляли в RM с последующим добавлением по каплям TEA (247 г, 2,44 моль) по каплям при перемешивании при 0°C. RM перемешивали в течение 4 ч. при 40°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали с помощью 2 л DCM с получением 235 г (40%) этил-2-[(3-бромфенил)формогидразида]-2-иминоацетата в виде белого твердого вещества. LCMS Rt: 0,86 мин.; MS масса/заряд 316,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 10,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,83 (br. s., 2H), 4,26 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H)

### Стадия 2. Этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

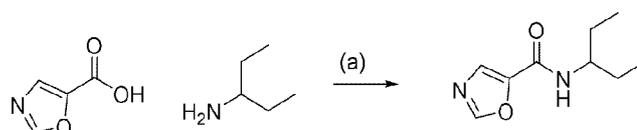
В реактор, работающий под давлением, объемом 5 л в атмосфере азота помещали этил-2-[(3-бромфенил)формогидразида]-2-иминоацетат (235 г, 748,09 ммоль) в NMP (2,35 л). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 180°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли с помощью 6 л EtOAc и промывали с помощью 4×2 л солевого раствора. Смесь высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (этилацетат:петролейный эфир 1:3) с получением 50,99 г (23%) этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата, **промежуточного соединения 5**; в виде белого твердого вещества.

LCMS Rt: 1,22 мин.; MS масса/заряд 297,8 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 15,28-15,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,73-7,71 (d, J=6Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H).

Промежуточное соединение 6 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 6.

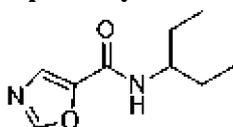
### Схема 6



**Промежуточное соединение 6**

Стадия (a) предусматривает образование амида в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР, руВОР или НАТУ, с получением **промежуточного соединения 6**.

### Промежуточное соединение 6: N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



Раствор оксазол-5-карбоновой кислоты (3 г, 26,5 ммоль) в сухом DMF (30 мл)

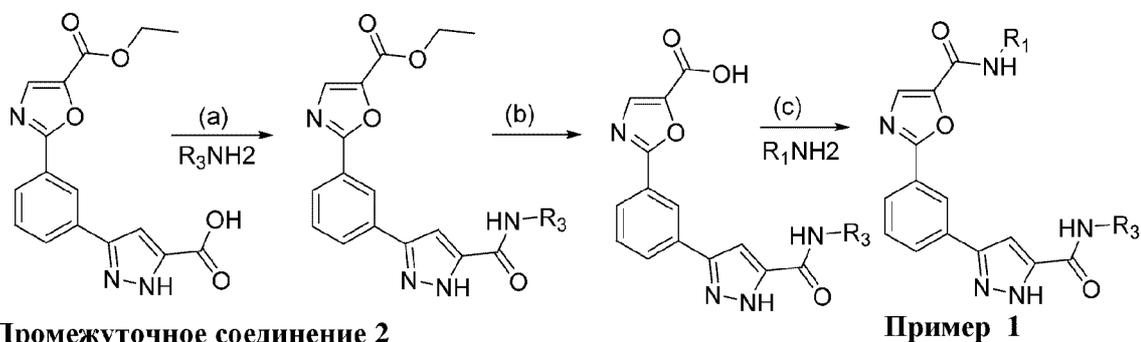
обрабатывали с помощью триэтиламина (8,88 мл, 63,7 ммоль), НАТУ (12,11 г, 31,8 ммоль) и затем пентан-3-амина (6,18 мл, 53,1 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и EtOAc и водный слой дважды экстрагировали с помощью смеси EtOAc:гептан 4:1. Органические слои объединяли, промывали водой (3x) и солевым раствором (1x) и затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в гептане) с получением 0,8 г N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d=7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,5 Гц, 6H).

#### ПОЛУЧЕНИЕ ПРИМЕРОВ

Пример 1 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 7.

#### Схема 7

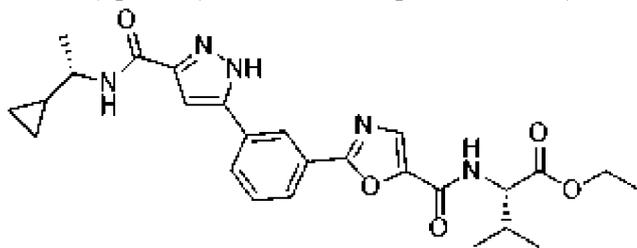


Стадия (a) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) с **промежуточным соединением 2** в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

Стадия (b) схемы 6 предусматривает преобразование сложного этилового эфира в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР, НОРО/DIC или руВОР.

**Пример 1.0: (S)-этил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Стадия 1. (S)-Этил-2-(3-(5-(((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-

ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат Раствор ТЗР (50% раствор в EtOAc, 3,11 мл, 5,22 ммоль) добавляли по каплям в раствор 3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 2** (0,854 г, 2,61 ммоль), TEA (2,18 мл, 15,66 ммоль) и (S)-1-циклопропилэтанамина (0,333 г, 3,92 ммоль) в EtOAc (13 мл). Через 2,5 часа RM разбавляли с помощью EtOAc (~150 мл) и промывали с помощью 50% насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (20-60% EtOAc/гептан) с получением 939 мг (91%) (S)-этил-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS Rt: 1,08 мин.; MS масса/заряд 395,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,18 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,64-0,51 (m, 2H), 0,51-0,44 (m, 1H), 0,38-0,32 (m, 1H).

Стадия 2. (S)-2-(3-(3-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота (S)-Этил-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат (0,60 г, 1,521 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл). Добавляли раствор 1 M водн. NaOH (3,04 мл, 3,04 ммоль) и RM перемешивали 1 при комнатной температуре. Добавляли лимонную кислоту (10%, водный раствор) с доведением RM до pH 4. Полученный осадок фильтровали с промыванием водой и высушивали с получением количественного выхода (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты.

LCMS Rt: 1,13 мин.; MS масса/заряд 367,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,57-8,13 (m, 2H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,51-0,43 (m, 1H), 0,42-0,36 (m, 1H), 0,35-0,27 (m, 1H), 0,26-0,17 (m, 1H).

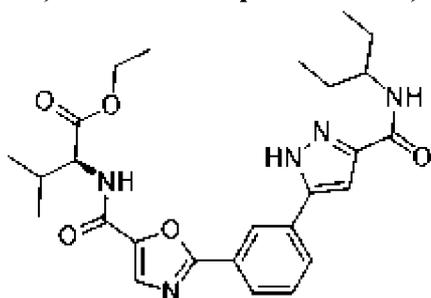
Стадия 3. (S)-Этил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат В раствор (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (160 мг, 0,437 ммоль) в DMF (объем: 2,5 мл) добавляли TEA (0,183 мл, 1,310 ммоль) и сложный этиловый эфир L-валина (83 мг, 0,459 ммоль) с получением бесцветного раствора. Медленно добавляли ТЗР (50% EtOAc) (0,338 мл, 0,568 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью LCMS с добавлением дополнительных аликвот ТЗР в течение 24-48 ч. при необходимости. RM разбавляли с помощью EtOAc и воды с 1 н. HCl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором. Фазу EtOAc высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением 0,12 г (55,1%) (S)-этил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-

метилбутианоата. LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 494,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,64 (br. s., 0,3 H) 8,56 (s, 0,7 H) 8,13-8,23 (m, 1 H) 8,00-8,06 (m, 0,3 H) 7,89-7,95 (m, 1,7 H) 7,59-7,69 (m, 1 H) 7,29 (br. s., 0,3 H) 7,16 (s, 0,7 H) 4,51 (d, J=7,09 Гц, 1 H) 4,23 (m, J=3,79 Гц, 2 H) 3,49-3,55 (m, 1 H) 2,24-2,37 (m, 1 H) 1,33 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,30 (t, J=7,15 Гц, 3 H) 1,06 (dd, J=8,19, 6,85 Гц, 6 H) 0,99-1,03 (m, 1 H) 0,53-0,61 (m, 1 H) 0,46-0,53 (m, 1 H) 0,37-0,43 (m, 1 H) 0,25-0,32 (m, 1 H).

Примеры 1.1-1.53 получали способом, подобным способу для примера 1.0, путем замены аминов на стадии 1 и стадия 3 на подходящие коммерчески доступные амины.

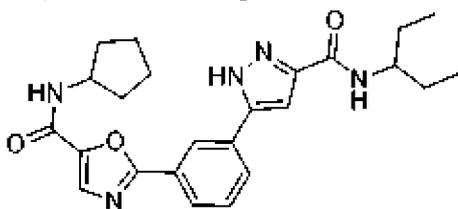
**Пример 1.1. (S)-Этил-3-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат**



LCMS Rt: 1,38 мин.; MS масса/заряд 496,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v3.

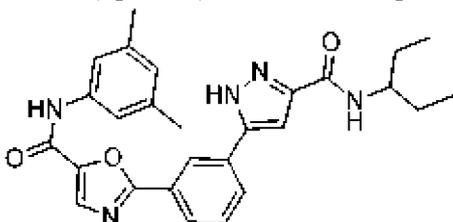
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРФОРМ-d) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,09 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,87 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,59 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,07 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 6,55 (br d, J=9,09 Гц, 1 H) 4,77 (dd, J=8,59, 5,31 Гц, 1 H) 4,15-4,35 (m, 2 H) 4,01-4,12 (m, 1 H) 2,24-2,41 (m, 1 H) 1,64-1,79 (m, 2 H) 1,55 (dt, J=14,21, 7,42 Гц, 2 H) 1,33 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,06 (dd, J=6,69, 4,42 Гц, 6 H) 0,94-1,01 (m, 6 H)

**Пример 1.2: (N-циклопентил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

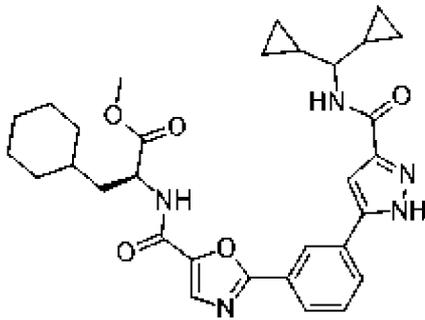
**Пример 1.3: (N-(3,5-диметилфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,32 мин.; MS масса/заряд 472,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.4: (S)-метил-3-циклогексил-2-(2-(3-(3-**

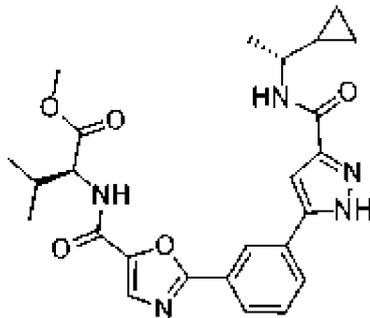
**((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноат**



LCMS Rt: 1,63 мин.; MS масса/заряд 560,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (brs, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,18 (brs, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (t, J=8,1 Гц, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,36-1,17 (m, 4H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,07-0,93 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,35 (m, 4H).

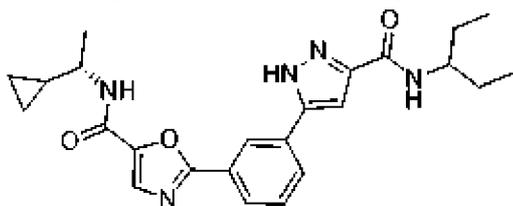
**Пример 1.5: (S)-метил-2-(2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 480,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,65 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,53 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,30 (h, J=6,8 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,57 (tt, J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 0,53-0,46 (m, 1H), 0,40 (dq, J=9,7, 5,0 Гц, 1H), 0,28 (dq, J=9,3, 5,0 Гц, 1H).

**Пример 1.6: (S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

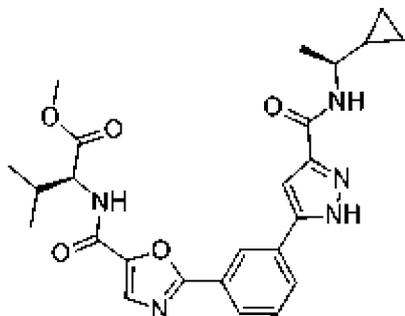


LCMS Rt: 1,18 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,41 (s, 1 H) 8,04 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,81-7,87 (m, 2 H) 7,52 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,78 (br d, J=8,31 Гц, 2 H) 4,03-4,14

(m, 1 H) 3,55-3,67 (m, 1 H) 1,64-1,77 (m, 2 H) 1,55 (dq, J=14,40, 7,40, 7,40, 7,40 Гц, 2 H) 1,37 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 0,99 (br t, J=7,34 Гц, 7 H) 0,56-0,64 (m, 1 H) 0,52 (br dd, J=7,58, 4,89 Гц, 1 H) 0,46 (br dd, J=9,41, 4,77 Гц, 1 H) 0,27-0,36 (m, 1 H)

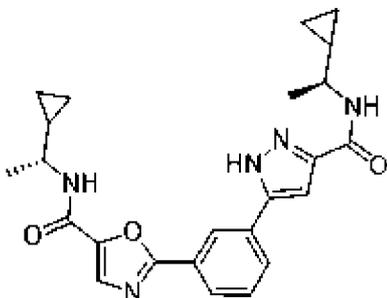
**Пример 1.7: (S)-метил-2-(2-(3-(3-((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 480,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (br s, 1H), 8,18 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 4,53 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (q, J=6,9 Гц, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,57 (tt, J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 0,53-0,45 (m, 1H), 0,40 (dq, J=9,7, 5,1 Гц, 1H), 0,28 (dq, J=9,3, 4,9 Гц, 1H).

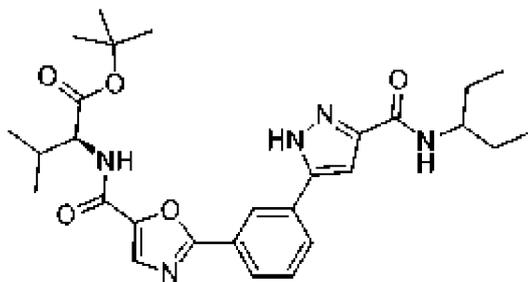
**Пример 1.8: N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,06 мин.; MS масса/заряд 434,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

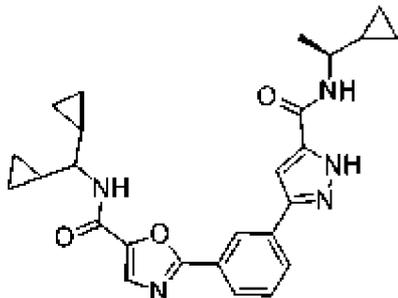
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 8,07 (dt, J=7,82, 1,28 Гц, 1 H) 7,84 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,56 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,20 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,02 (br d, J=7,46 Гц, 1 H) 3,30-3,51 (m, 2 H) 1,24 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,21 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 0,94 (s, 2 H) 0,42-0,51 (m, 2 H) 0,33-0,40 (m, 2 H) 0,27 (br dd, J=9,90, 4,89 Гц, 3 H) 0,12-0,23 (m, 2 H)

**Пример 1.9: (S)-трет-бутил-3-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат**



LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 452,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

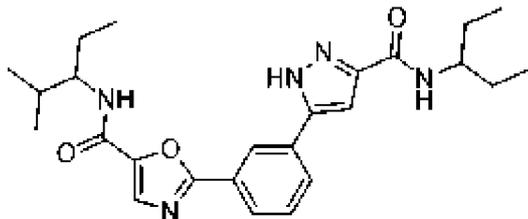
**Пример 1.10:** (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 460,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

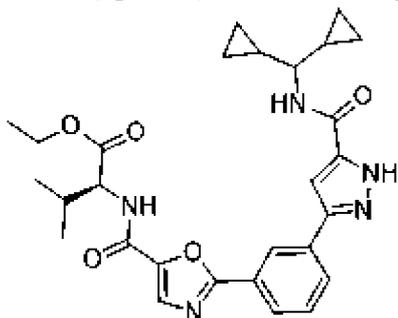
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,72 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 8,53 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 8,25 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 8,13 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1 H) 8,00 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,61-7,68 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 3,38-3,57 (m, 1 H) 2,93 (q, J=8,6 Гц, 1 H) 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,09-1,20 (m, 2 H) 0,98-1,08 (m, 1 H) 0,50-0,58 (m, 2 H) 0,44-0,50 (m, 1 H) 0,35-0,44 (m, 5 H) 0,19-0,35 (m, 4 H).

**Пример 1.11:** N-(2-метилпентан-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 524,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

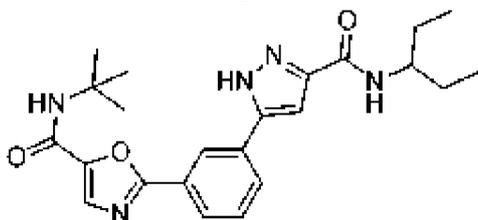
**Пример 1.12:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,38 мин.; MS масса/заряд 520 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Basic.

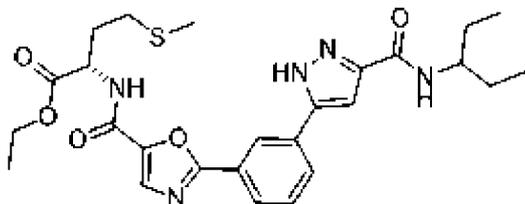
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,64 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,50 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,24 (qq,  $J=7,3, 3,7$  Гц, 2H), 3,09 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,06 (dd,  $J=8,4, 6,9$  Гц, 6H), 0,59 (td,  $J=8,3, 2,0$  Гц, 2H), 0,46 (ddd,  $J=10,2, 6,0, 1,6$  Гц, 2H), 0,38 (dd,  $J=4,6, 2,9$  Гц, 4H)

**Пример 1.13:** N-(трет-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



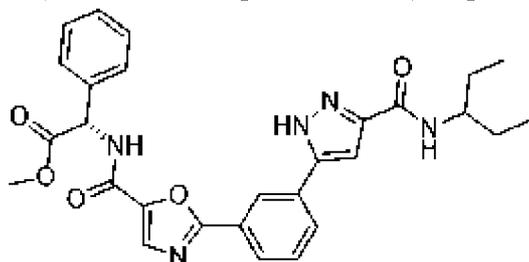
LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 424,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.14:** (S)-этил-4-(метилтио)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат



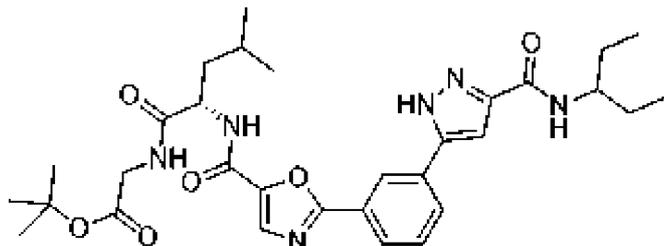
LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 528,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.15:** (S)-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетат



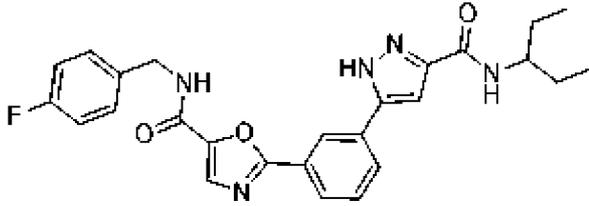
LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 539,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.16:** (S)-трет-бутил-2-(4-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пентанамидо)ацетат

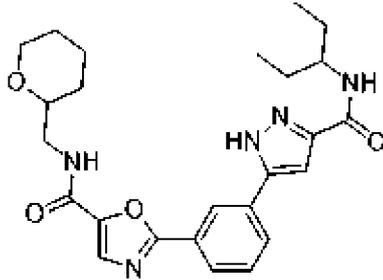


LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 524,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2minLowpH\_v2.

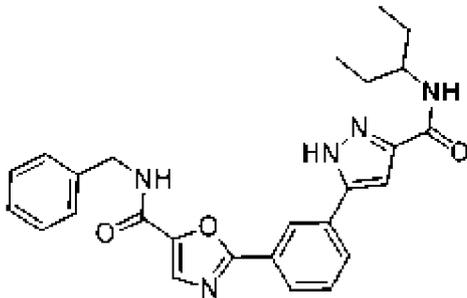
**Пример 1.17:** N-(4-фторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-

**ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

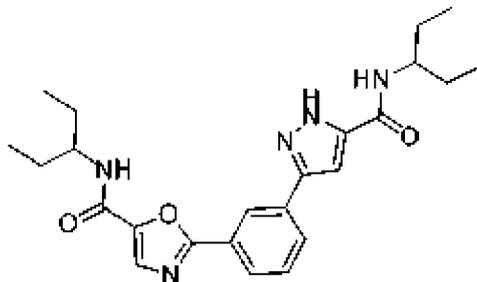
LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 476,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.18: 2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 466,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v3.

**Пример 1.19: N-бензил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

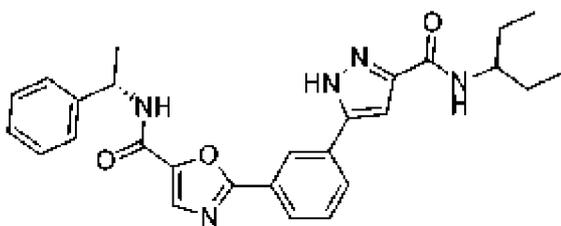
LCMS Rt: 1,32 мин.; MS масса/заряд 458,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v3.

**Пример 1.20: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 438,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

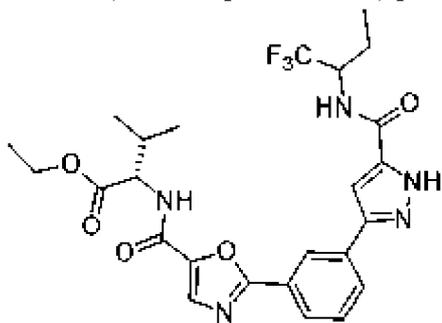
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,40 (s, 1 H) 8,11 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,82-7,87 (m, 2 H) 7,59 (br t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 6,54-6,63 (m, 1 H) 6,13 (br d, J=8,56 Гц, 1 H) 3,99-4,12 (m, 2 H) 1,66-1,80 (m, 4 H) 1,48-1,64 (m, 4 H) 0,96-1,06 (m, 12 H)

**Пример 1.21: (S)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(1-фенилэтил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 472,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

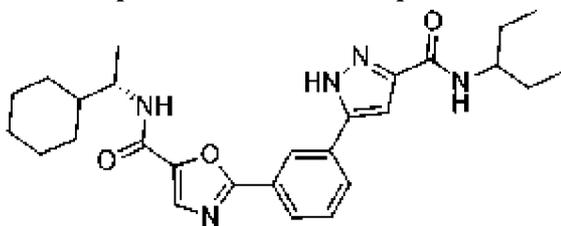
**Пример 1.22:** (2S)-этил-3-метил-2-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат



LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 536,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Basic.

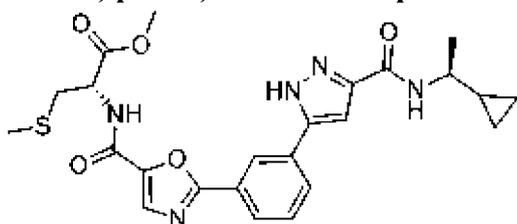
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (s, 0H), 4,57 (ddd, J=11,3, 7,6, 3,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,14 (tq, J=7,1, 3,4 Гц, 1H), 2,21 (h, J=6,8 Гц, 1H), 1,85 (ddd, J=14,0, 7,4, 3,8 Гц, 1H), 1,70 (ddd, J=14,0, 11,1, 7,3 Гц, 1H), 1,25-1,12 (m, 3H), 0,96 (dd, J=8,0, 6,9 Гц, 5H).

**Пример 1.24:** (S)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



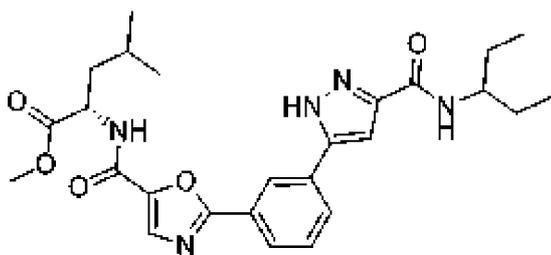
LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 478,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.25:** (S)-метил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-(метилтио)пропаноат



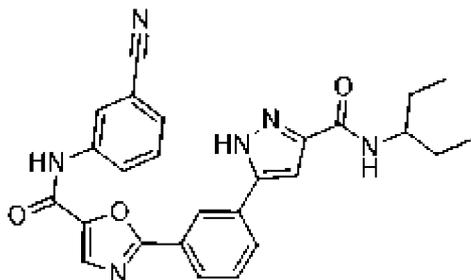
LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 498,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

**Пример 1.26:** (S)-метил-4-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пентаноат



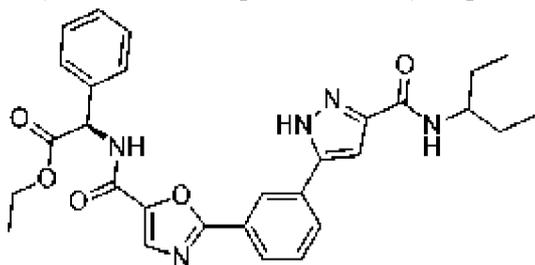
LCMS Rt: 1,31 мин.; MS масса/заряд 496,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.27:** N-(3-цианофенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



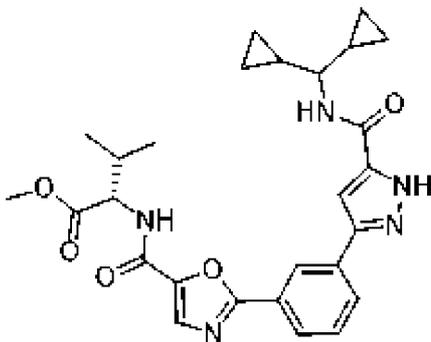
LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 469,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.28:** (R)-этил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетат



LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 530,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

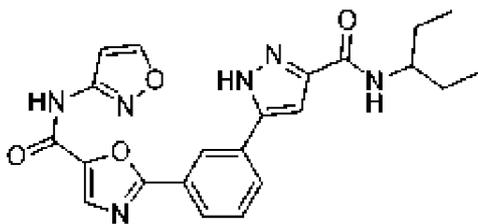
**Пример 1.29:** (S)-метил-2-(2-(3-(5-((дидециклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 506,5 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

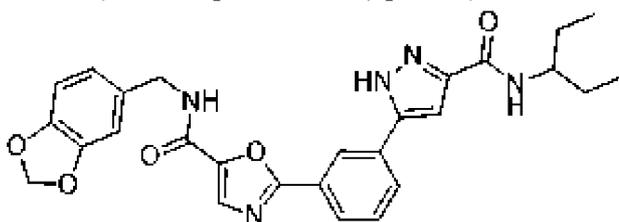
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,53 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, J=6,8 Гц, 1H), 1,21-1,00 (m, 9H), 0,66-0,53 (m, 2H), 0,53-0,44 (m, 2H), 0,44-0,32 (m, 5H).

**Пример 1.30: N-(изоксазол-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



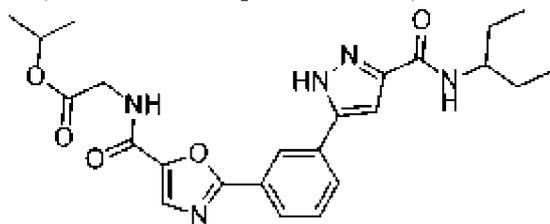
LCMS Rt: 1,10 мин.; MS масса/заряд 435,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.31: N-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



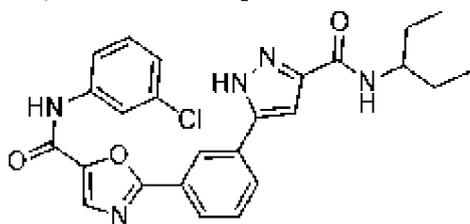
LCMS Rt: 1,17 мин.; MS масса/заряд 502,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.32: изопропил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)ацетат**



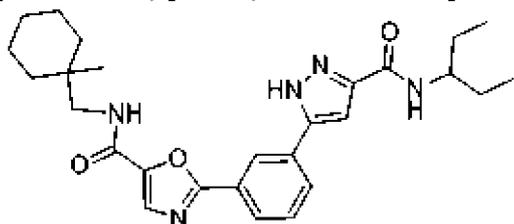
LCMS Rt: 1,14 мин.; MS масса/заряд 468,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.33: N-(3-хлорфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



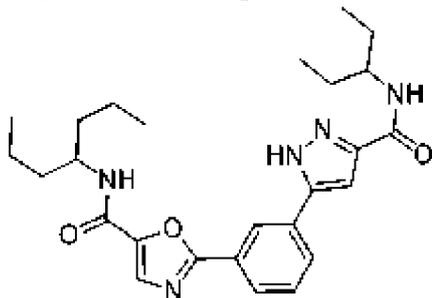
LCMS Rt: 1,31 мин.; MS масса/заряд 478,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.34: N-((1-метилциклогексил)метил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



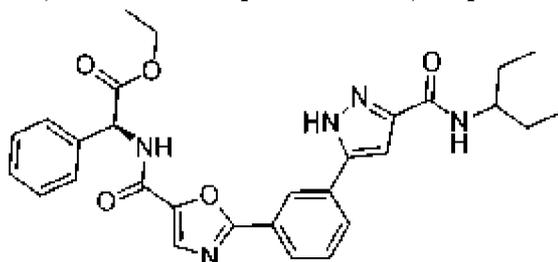
LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 478,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.35:** N-(гептан-4-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



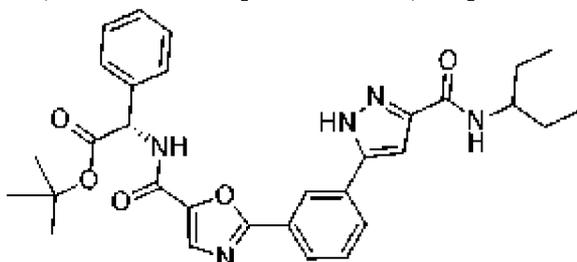
LCMS Rt: 1,47 мин.; MS масса/заряд 466,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v3.

**Пример 1.36:** (S)-этил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетат



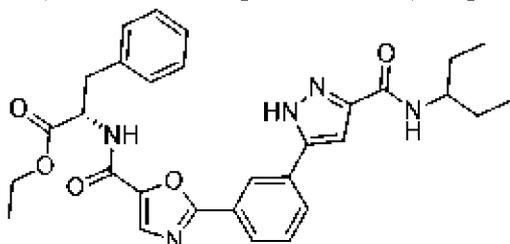
LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 530,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.37:** (S)-трет-бутил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетат



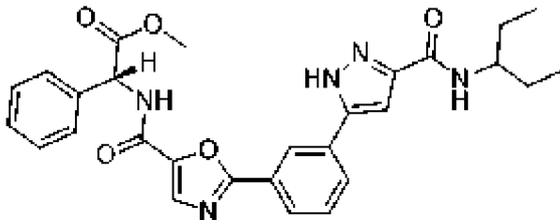
LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 558,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.38:** (S)-этил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат



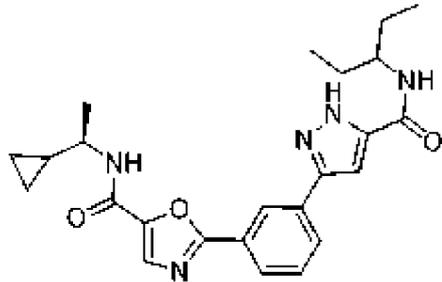
LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 544,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.39:** (R)-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетат



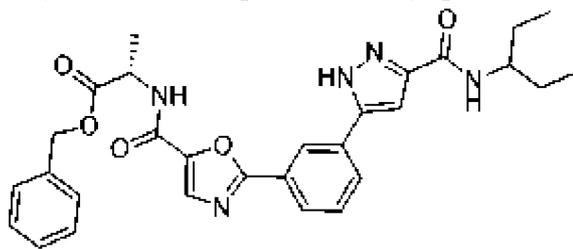
LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 516,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.40:** (R)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



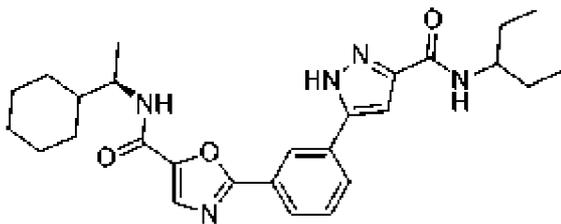
LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.41:** (S)-бензил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноат



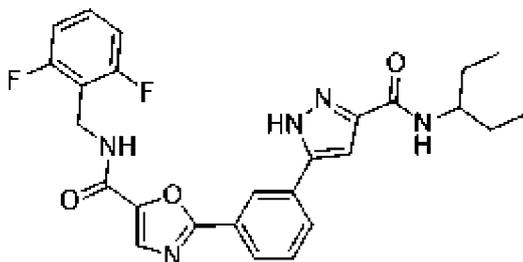
LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 530,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.42:** (R)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



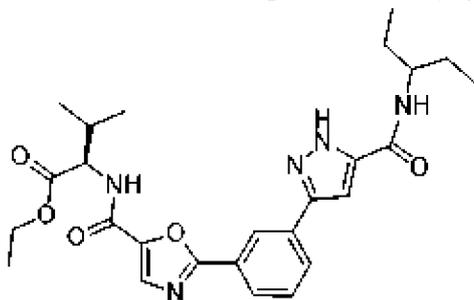
LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 478,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.43:** N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,20 мин.; MS масса/заряд 494,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

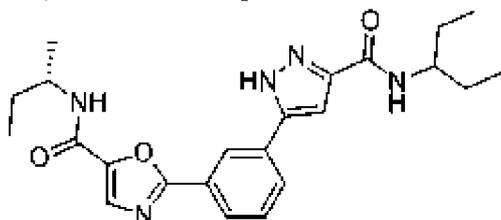
**Пример 1.44: (R)-этил-3-метил-2-(2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат**



LCMS Rt: 1,38 мин.; MS масса/заряд 496,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v03.

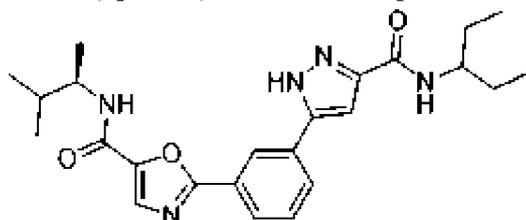
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,61-13,93 (m, 1 H) 8,83-9,01 (m, 1 H) 8,52 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,12 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,99-8,03 (m, 1 H) 7,64-7,73 (m, 1 H) 4,33 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 4,11-4,23 (m, 3 H) 3,73-3,84 (m, 1 H) 2,14-2,28 (m, 1 H) 1,42-1,63 (m, 5 H) 1,23 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 0,99 (dd, J=14,67, 6,85 Гц, 6 H) 0,88 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 1.45: (S)-N-(втор-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



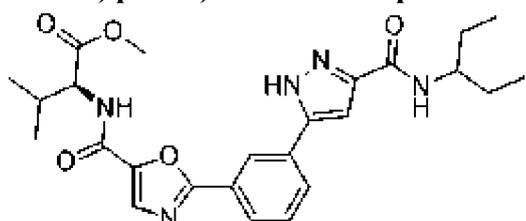
LCMS Rt: 1,17 мин.; MS масса/заряд 424,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.46: (R)-N-(3-метилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 438,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

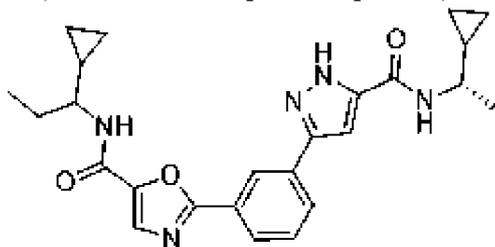
**Пример 1.47: (S)-метил-3-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат**



LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 482,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

**Пример 1.48: 2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-**

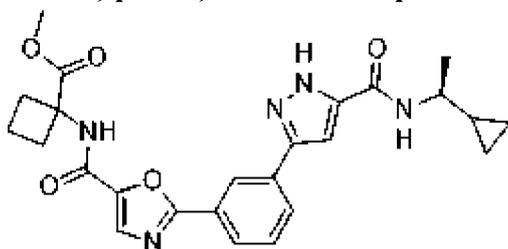
**ил)фенил)-N-(1-циклопропилпропил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,10 мин.; MS масса/заряд 448,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,79 (d, J=42,7 Гц, 1H), 8,61-8,48 (m, 2H), 8,45-7,96 (m, 3H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,61 (m, 1H), 7,32 (d, J=106,4 Гц, 1H), 3,58-3,37 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,04-0,95 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,59-0,13 (m, 8H).

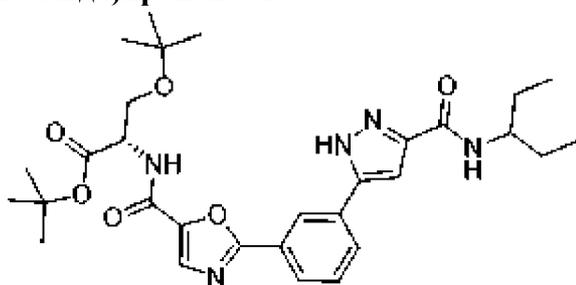
**Пример 1.49: (S)-метил-1-(2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)циклобутанкарбоксилат**



LCMS Rt: 1,22 мин.; MS масса/заряд 477,8 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Basic.

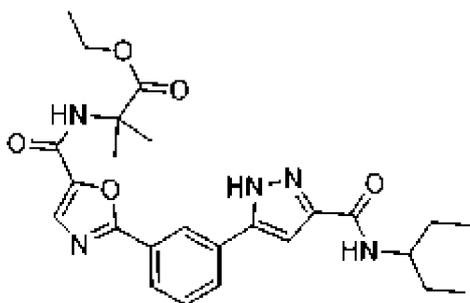
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (dt, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (dd, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 2,67 (dtt, J=13,2, 5,7, 2,4 Гц, 2H), 2,40 (ddd, J=13,0, 9,8, 7,7 Гц, 2H), 2,03 (dtd, J=13,5, 9,8, 8,6, 3,4 Гц, 2H), 1,22 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,86 (dt, J=8,3, 4,9 Гц, 1H), 0,45 (ddd, J=8,5, 5,5, 4,2 Гц, 1H), 0,42-0,35 (m, 1H), 0,31 (dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H), 0,19 (dt, J=9,3, 4,5 Гц, 1H).

**Пример 1.50: трифторацетат (S)-трет-бутил-3-(трет-бутокси)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата**



LCMS Rt: 4,85 мин.; MS масса/заряд 456,5 [M+H]<sup>+</sup>, 8minLowpHv02.

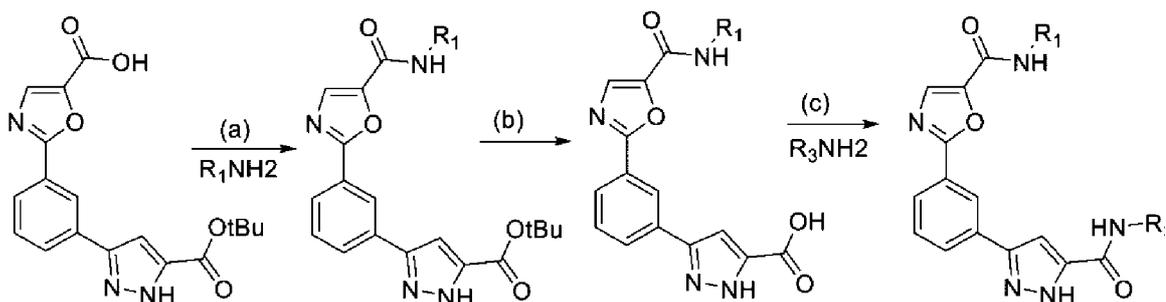
**Пример 1.51: трифторацетат этил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата**



LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 482,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v2.

Пример 2.0 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 8.

### Схема 8



#### Промежуточное соединение 3

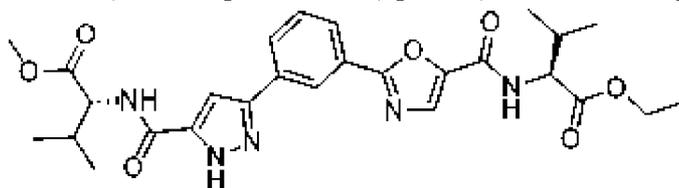
#### Пример 2.0

Стадия (a) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) с **промежуточным соединением 3** в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

Стадия (b) предусматривает преобразование сложного трет-бутилового эфира в карбоновую кислоту с применением подходящей кислоты, такой как TFA или HCl, в подходящем растворителе, таком как DCM или диоксан.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

**Пример 2.0:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-(((R)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



Стадия 1. (S)-трет-бутил-3-(3-(5-(((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат ТЗР (50% раствор в EtOAc, 4,66 мл, 7,82 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемую суспензию 2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты, 2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты,

**промежуточного соединения 3** (1,39 г, 3,91 ммоль), гидрохлорида сложного этилового эфира S-валина (1,066 г, 5,87 ммоль) и TEA (3,27 мл, 23,47 ммоль) в EtOAc (19,5 мл) и обеспечивали перемешивание RM при комнатной температуре в течение 18 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью LCMS с добавлением дополнительных аликвот реагентов до завершения. RM разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (10-60% EtOAc/гептан) с получением 1,28 г (67%) (S)-трет-бутил-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата. LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 483,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,05 (d, J=13,5 Гц, 1H), 8,88 (dd, J=17,0, 8,1 Гц, 1H), 8,56 (d, J=28,8 Гц, 1H), 8,19-7,99 (m, 3H), 7,67 (dt, J=23,3, 7,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=47,2, 1,8 Гц, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 2,21 (dq, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 1,56 (d, J=7,7 Гц, 9H), 1,22 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (dd, J=15,3, 6,8 Гц, 6H).

Стадия 2. (S)-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота TFA (4,09 мл, 53,1 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (S)-трет-бутил-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,28 г, 2,65 ммоль) в DCM (13,3 мл) и обеспечивали перемешивание RM при комнатной температуре в течение 24 ч. RM концентрировали с получением 1,374 г (96%) (S)-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

LCMS Rt: 0,93 мин.; MS масса/заряд 427,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,57 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,32 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,23-4,09 (m, 2H), 2,21 (dq, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 1,22 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (dd, J=15,0, 6,8 Гц, 6H).

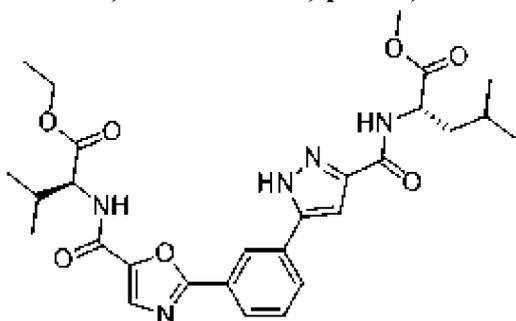
Стадия 3. (S)-Этил-2-(2-(3-(5-(((R)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат ТЗР (50% раствор в EtOAc, 84 мкл, 0,141 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор (S)-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты ((S)-3-(3-(5-((1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота, 38 мг, 0,07 ммоль), TEA (59 мкл, 0,422 ммоль) и гидрохлорида (R)-метил-2-амино-3-метилбутаноата (18 мг, 0,105 ммоль) в EtOAc (0,7 мл) и обеспечивали перемешивание RM при комнатной температуре в течение 2,5 ч. RM разбавляли с помощью 50% насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (20-70% EtOAc/гептан) с получением 32 мг (83%) (S)-этил-2-(2-(3-(5-(((R)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-

карбоксамидо)-3-метилбутаноата, **примера 2.0**, в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,10-13,69 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73-7,93 (m, 5H), 7,80-7,21 (m, 2H), 4,35 (dt,  $J=18,4, 7,7$  Гц, 2H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,23 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,07-0,89 (m, 12H). LCMS Rt: 1,14 mins MS масса/заряд; 540,1 [M+H]<sup>+</sup> RXNMON-Acidic

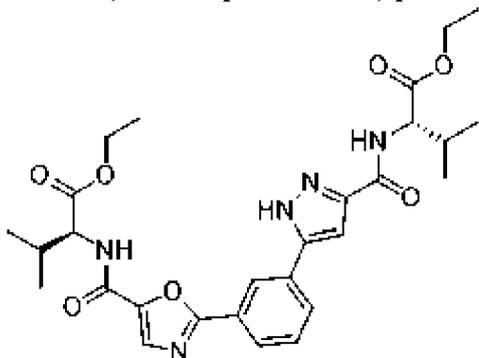
Примеры 2.1-2.5 получали способом, подобным способу для примера 2.0, путем замены аминов на стадии 1 и стадии 3 на подходящие амины.

**Пример 2.1: (S)-метил-2-(5-(3-(5-(((S)-1-этоксипентан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-4-метилпентаноат**



LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 554,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

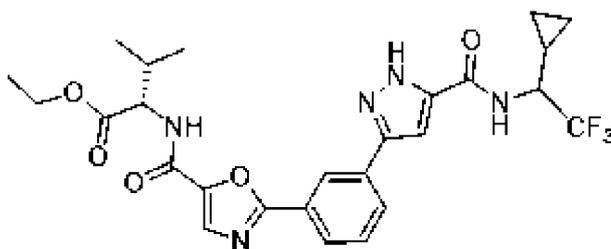
**Пример 2.2: (S)-этил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-этоксипентан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 554,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

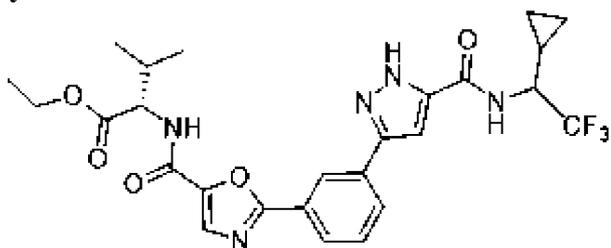
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,77-14,03 (m, 1 H) 8,91 (br s, 1 H) 8,51-8,55 (m, 1 H) 8,12-8,19 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,03 (d,  $J=8,07$  Гц, 1 H) 7,66-7,74 (m, 1 H) 4,30-4,39 (m, 2 H) 4,10-4,22 (m, 4 H) 2,17-2,26 (m, 2 H) 1,23 (td,  $J=7,09, 1,22$  Гц, 6 H) 0,93-1,05 (m, 12 H)

**Пример 2.3 (i) и пример 2.3 (ii): (2S)-этил-2-(2-(3-(5-(((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат и (2S)-этил-2-(2-(3-(5-(((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Изомеры разделяли с применением способа 3 SFC.

**Пример 2.3 (i): (2S)-этил-2-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**

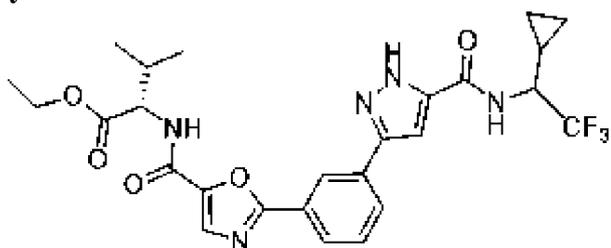


Быстрее элюируемый пик согласно разделению с помощью SFC.

LCMS Rt: 1,40 мин.; MS масса/заряд 548,4 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,52 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (qd, J=7,1, 4,4 Гц, 2H), 4,17-4,06 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 4H), 1,07 (dd, J=8,7, 6,8 Гц, 6H), 0,79 (dt, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 0,64 (tt, J=10,7, 5,2 Гц, 2H), 0,47-0,38 (m, 1H).

**Пример 2.3 (ii): (2S)-этил-2-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**

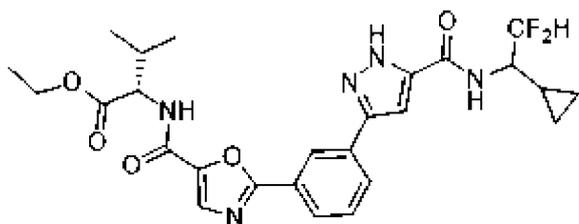


Медленнее элюируемый пик согласно разделению с помощью SFC.

LCMS Rt: 1,41 мин.; MS масса/заряд 548,3 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,52 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (qd, J=7,1, 4,5 Гц, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 2,31 (h, J=6,8 Гц, 1H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 4H), 1,07 (dd, J=8,7, 6,8 Гц, 6H), 0,80 (s, 1H), 0,64 (dt, J=12,4, 5,3 Гц, 2H), 0,46-0,40 (m, 1H).

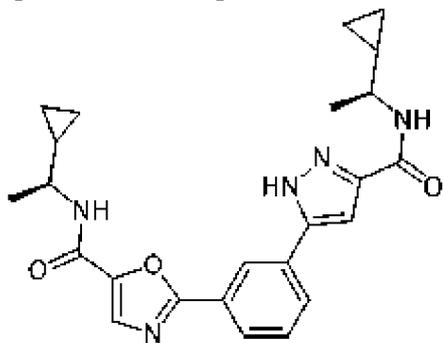
**Пример 2.4: (2S)-этил-2-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2-дифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 2,37 мин.; MS масса/заряд 530,1 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,58 (s, 1H), 8,32 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=9,3 Гц, 2H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,04 (t, J=56,0 Гц, 1H), 4,75 (ddd, J=8,7, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 4,35-4,07 (m, 2H), 3,92 (d, J=9,3 Гц, 1H), 2,30 (ddt, J=13,4, 10,8, 6,7 Гц, 1H), 1,30 (td, J=7,1, 3,1 Гц, 3H), 1,25-1,09 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 6H), 0,74 (tt, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 0,55 (dddd, J=30,1, 17,8, 8,7, 4,4 Гц, 3H).

**Пример 2.5:** N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид

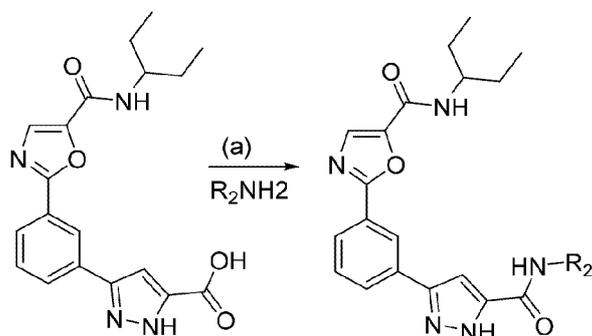


LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 434,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,66-13,89 (m, 1 H) 8,61-8,70 (m, 1 H) 8,51 (t, J=1,59 Гц, 1 H) 8,12 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,99 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,67 (br t, J=7,70 Гц, 1 H) 3,38-3,52 (m, 2 H) 1,25 (dd, J=11,74, 6,60 Гц, 6 H) 0,96-1,07 (m, 2 H) 0,46-0,57 (m, 2 H) 0,37-0,44 (m, 2 H) 0,31 (dt, J=9,11, 4,62 Гц, 2 H) 0,24 (dt, J=9,41, 4,58 Гц, 2 H)

Пример 3 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 9.

**Схема 9**

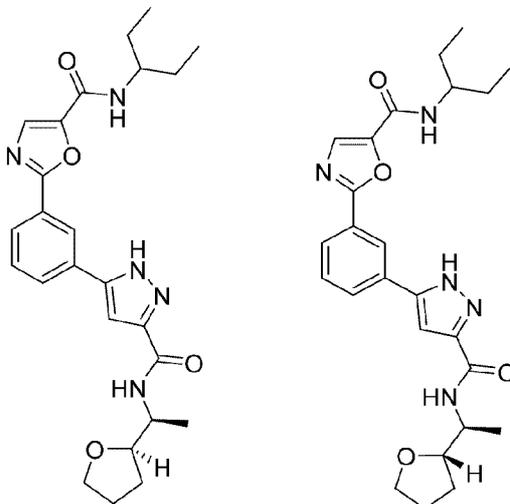


**Промежуточное соединение 4 Пример 3**

Стадия (а) предусматривает реакцию амина (R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) с **промежуточным соединением 4** в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом

для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

**Пример 3.0(i) и 3.0(ii): N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид и N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



Первый элюируемый пик

Второй элюируемый пик

В суспензию 5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**промежуточное соединение 4**) (2,6 г, 5,39 ммоль) в EtOAc (200 мл) добавляли (1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этанамин (1,512 г, 9,97 ммоль), TEA (3,76 мл, 26,9 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc) (6,35 мл, 10,78 ммоль). Через 3,5 ч. добавляли 10% лимонную кислоту и RM экстрагировали 2х с помощью EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (2-7% MeOH в DCM) с получением 1,03 г (40%) смеси стереоизомеров.

Стереоизомеры разделяли с помощью способа 1 SFC.

**Пример 3.0(i): N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

Первый элюируемый пик: Rt=6,8 минуты. (701 мг, 1,506 ммоль, выход 27,9%). Стереохимию подтверждали путем сопоставления структуры кристалла согласно рентгеновскому исследованию с известным стереоцентром.

LCMS Rt: 2,08 мин.; MS масса/заряд 466,5 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) TFA δ ppm 8,51 (t, J=1,59 Гц, 1 H) 8,30 (d, J=8,80 Гц, 1 H) 8,09-8,19 (m, 2 H) 8,00 (dt, J=8,07, 1,22 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,95 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,00 (dt, J=8,93, 7,03 Гц, 1 H) 3,74-3,87 (m, 3 H) 3,59-3,71 (m, 1 H) 1,78-1,96 (m, 2 H) 1,44-1,73 (m, 4 H) 1,18 (d, J=6,85 Гц, 3 H) 0,89 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 3.0(ii): N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

Второй элюируемый пик: Rt=11,3 минуты. (580 мг, 1,246 ммоль, выход 23,12%).

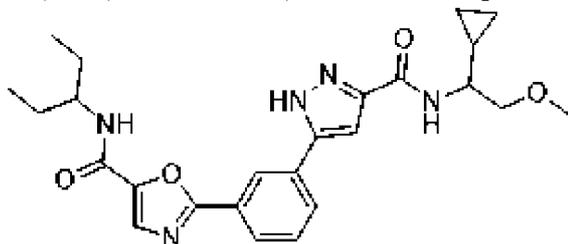
Стереохимию подтверждали путем сопоставления структуры кристалла согласно рентгеновскому исследованию с известным стереоцентром.

LCMS Rt: 2,08 мин.; MS масса/заряд 466,5 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) TFA δ ppm 8,51 (s, 1 H) 8,30 (d, J=8,80 Гц, 1 H) 8,12 (dt, J=7,98, 1,27 Гц, 1 H) 8,00 (dt, J=8,07, 1,28 Гц, 1 H) 7,95 (br d, J=8,93 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 4,08 (s, 1 H) 3,76-3,89 (m, 3 H) 3,61-3,68 (m, 1 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 1,76-1,86 (m, 2 H) 1,55-1,65 (m, 3 H) 1,44-1,55 (m, 2 H) 1,17 (d, J=6,85 Гц, 3 H) 0,89 (t, J=7,40 Гц, 6 H).

Примеры 3.1-3.69 получали способом, подобным способу для примера 3.0, путем замены (1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этанамин на подходящий амин.

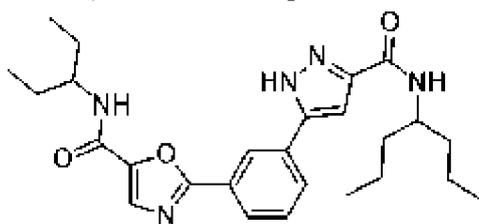
**Пример 3.1: 2-(3-(3-((1-циклопропил-2-метоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 466,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,43 (s, 1 H) 8,06-8,12 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,83 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,56 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,39 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,38 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 4,00-4,11 (m, 1 H) 3,65-3,75 (m, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 1,66-1,79 (m, 2 H) 1,57 (dt, J=14,31, 7,03 Гц, 2 H) 1,13-1,23 (m, 1 H) 1,00 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,50-0,65 (m, 3 H) 0,34-0,43 (m, 1 H)

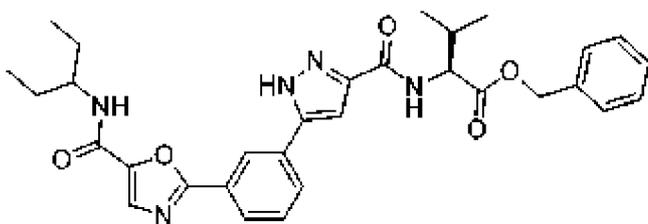
**Пример 3.2: 2-(3-(3-(гептан-4-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,48 мин.; MS масса/заряд 466,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,48-13,98 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,27-8,37 (m, 1 H) 8,12 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,97-8,05 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,56-7,79 (m, 1 H) 7,15-7,55 (m, 1 H) 3,94-4,04 (m, 1 H) 3,74-3,85 (m, 1 H) 1,55-1,66 (m, 2 H) 1,41-1,54 (m, 7 H) 1,24-1,38 (m, 4 H) 0,89 (br t, J=7,21 Гц, 12 H)

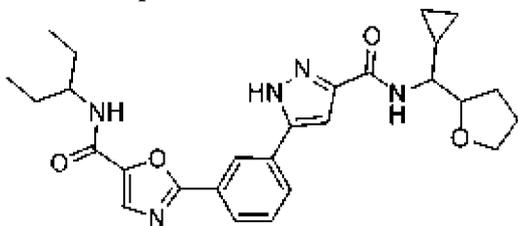
**Пример 3.3: (S)-бензил-3-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)бутаноат**



LCMS Rt: 1,50 мин.; MS масса/заряд 558,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

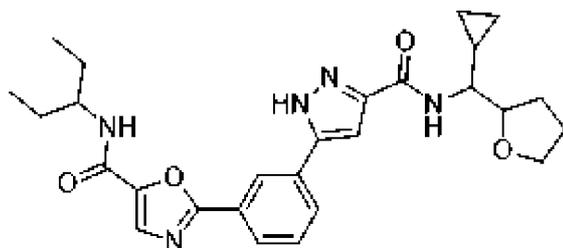
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,78-13,95 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,28-8,34 (m, 1 H) 8,13 (br d, J=7,09 Гц, 1 H) 8,01 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,65-7,74 (m, 1 H) 7,31-7,44 (m, 5 H) 5,19 (d, J=1,47 Гц, 2 H) 4,42 (t, J=7,34 Гц, 1 H) 3,75-3,85 (m, 1 H) 2,18-2,28 (m, 1 H) 1,56-1,65 (m, 2 H) 1,44-1,56 (m, 2 H) 0,96-1,00 (m, 2 H) 0,94 (br d, J=6,60 Гц, 2 H) 0,89 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 3.4 (i), 3.4 (ii), и 3.4 (iii) и 3.4 (iv): 2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



Стереоизомеры разделяли с помощью способа 4 SFC.

**Пример 3.4 (i): 2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

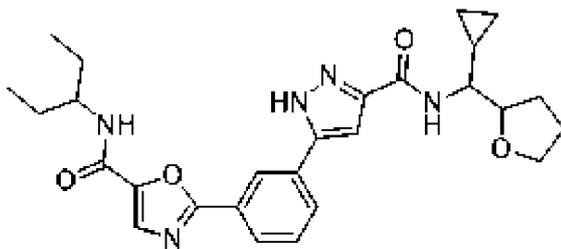


Пик, элюированный при 3,20 мин.

LCMS Rt: 2,25 мин.; MS масса/заряд 492,6 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (TFA добавляли) δ ppm 8,50 (t, J=1,53 Гц, 1 H) 8,29 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 8,12 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,97-8,03 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 4,01 (br d, J=4,89 Гц, 1 H) 3,74-3,86 (m, 2 H) 3,62-3,70 (m, 1 H) 1,88-2,00 (m, 1 H) 1,81 (t, J=7,03 Гц, 2 H) 1,43-1,68 (m, 5 H) 1,04-1,16 (m, 1 H) 0,88 (t, J=7,34 Гц, 6 H) 0,46-0,56 (m, 1 H) 0,31-0,44 (m, 1 H) 0,25-0,31 (m, 1 H).

**Пример 3.4 (ii): 2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

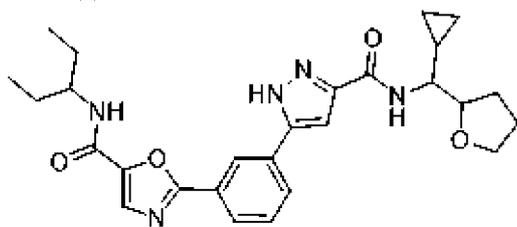


Пик, элюированный при 3,67 мин.

LCMS Rt: 2,23 мин.; MS масса/заряд 492,6 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (TFA добавляли) δ ppm 8,50 (s, 1 H) 8,24-8,34 (m, 1 H) 8,07-8,16 (m, 1 H) 7,96-8,03 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,63-7,71 (m, 1 H) 3,92-4,03 (m, 1 H) 3,73-3,85 (m, 2 H) 3,62-3,72 (m, 1 H) 3,50-3,59 (m, 1 H) 1,72-1,95 (m, 4 H) 1,54-1,65 (m, 2 H) 1,42-1,54 (m, 2 H) 1,00-1,14 (m, 1 H) 0,88 (t, J=7,40 Гц, 6 H) 0,50-0,59 (m, 1 H) 0,29-0,39 (m, 2 H) 0,20-0,27 (m, 1 H).

**Пример 3.4 (iii): 2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

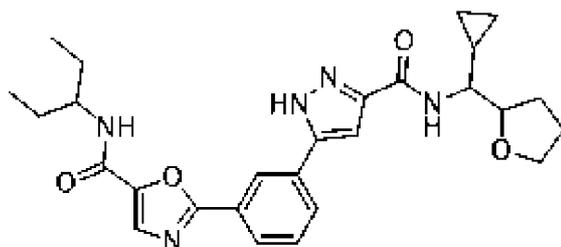


Пик, элюированный при 3,75 мин.

LCMS Rt: 2,25 мин.; MS масса/заряд 492,6 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (таутомеры) δ ppm 13,88 (br s, 0,5 H) 13,72 (br s, 0,5 H) 8,51 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,31 (br t, J=7,64 Гц, 1 H) 8,12-8,28 (m, 1 H) 7,90-8,11 (m, 3 H) 7,59-7,74 (m, 1 H) 7,55 (s, 0,5 H) 7,21 (s, 0,5 H) 3,95-4,06 (m, 1 H) 3,76-3,84 (m, 2 H) 3,61-3,70 (m, 1 H) 3,39-3,48 (m, 1 H) 1,88-2,02 (m, 1 H) 1,81 (quin, J=7,12 Гц, 2 H) 1,55-1,69 (m, 3 H) 1,43-1,55 (m, 3 H) 1,05-1,12 (m, 1 H) 0,88 (t, J=7,40 Гц, 7 H) 0,47-0,56 (m, 1 H) 0,37-0,45 (m, 1 H) 0,24-0,36 (m, 2 H)

**Пример 3.4 (iv): 2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



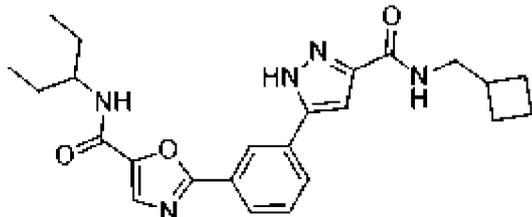
Пик, элюированный при 3,99 мин.

LCMS Rt: 2,23 мин.; MS масса/заряд 492,6 [M+H]<sup>+</sup>, ProductAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (TFA добавляли) δ ppm 8,31 (br d, J=8,80 Гц, 2 H)

8,09-8,15 (m, 2 H) 8,01 (dt, J=8,04, 1,30 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,68 (t, J=7,76 Гц, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 3,99 (q, J=6,48 Гц, 1 H) 3,76-3,85 (m, 2 H) 3,65-3,72 (m, 1 H) 3,50-3,59 (m, 1 H) 1,87-1,97 (m, 1 H) 1,74-1,87 (m, 3 H) 1,55-1,67 (m, 2 H) 1,44-1,54 (m, 2 H) 1,02-1,13 (m, 1 H) 0,89 (t, J=7,40 Гц, 6 H) 0,50-0,58 (m, 1 H) 0,30-0,38 (m, 2 H) 0,22-0,30 (m, 1 H). (некоторые ароматические протоны перекрыты пиком TFA)

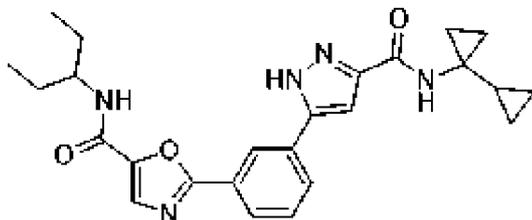
**Пример 3.5: 2-(3-(3-((циклобутилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,36 мин.; MS масса/заряд 436,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,41 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,81-7,88 (m, 2 H) 7,56 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,94 (br t, J=5,38 Гц, 1 H) 6,24 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 3,99-4,13 (m, 1 H) 3,52-3,57 (m, 2 H) 2,55-2,69 (m, 1 H) 2,08-2,20 (m, 2 H) 1,88-2,00 (m, 2 H) 1,76-1,86 (m, 2 H) 1,67-1,75 (m, 2 H) 1,51-1,63 (m, 2 H) 1,00 (t, J=7,46 Гц, 6 H)

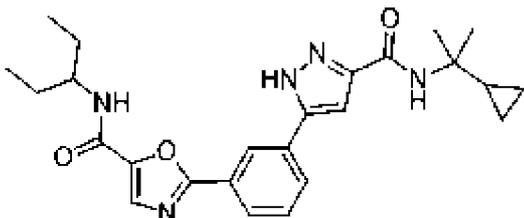
**Пример 3.6: 2-(3-(3-([1,1'-би(циклопропан)]-1-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 448,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35-8,40 (m, 1 H) 8,04 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,81 (s, 2 H) 7,54 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,22 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 3,97-4,10 (m, 1 H) 1,64-1,78 (m, 2 H) 1,48-1,62 (m, 3 H) 0,98 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,83-0,88 (m, 2 H) 0,69-0,74 (m, 2 H) 0,41-0,48 (m, 2 H) 0,21-0,27 (m, 2 H)

**Пример 3.7: 2-(3-(3-((2-циклопропилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

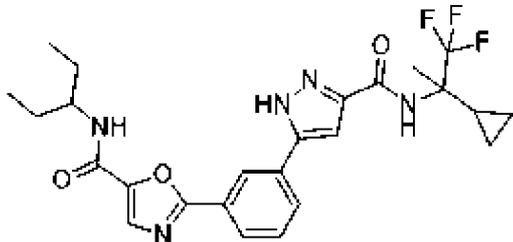


LCMS Rt: 1,40 мин.; MS масса/заряд 450,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,04 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,80-7,86 (m, 2 H) 7,53 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,30 (d, J=9,29 Гц, 1 H)

4,04 (dt, J=8,99, 5,29 Гц, 1 H) 1,65-1,77 (m, 2 H) 1,56 (dqin, J=14,52, 7,37, 7,37, 7,37, 7,37 Гц, 2 H) 1,32-1,40 (m, 1 H) 0,98 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,42-0,53 (m, 4 H)

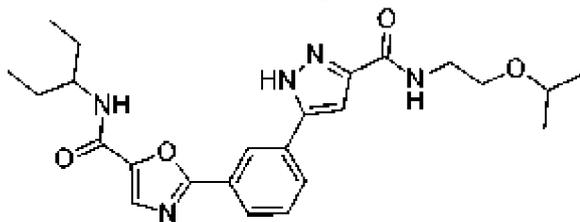
**Пример 3.8: 2-(3-(3-((2-циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,45 мин.; MS масса/заряд 504,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,10 (dt, J=7,95, 1,16 Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,76-7,80 (m, 1 H) 7,60 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,08 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 4,00-4,12 (m, 1 H) 1,68-1,81 (m, 2 H) 1,64 (s, 3 H) 1,58 (br dd, J=14,55, 6,97 Гц, 3 H) 1,00 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,57-0,71 (m, 4 H)

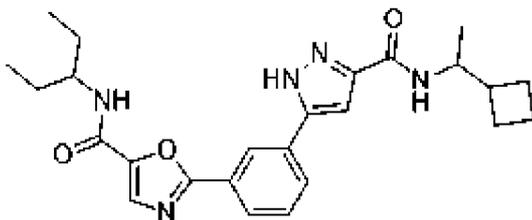
**Пример 3.9: 2-(3-(3-((2-изопропоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,28 мин.; MS масса/заряд 454,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,82-7,87 (m, 2 H) 7,69 (br s, 1 H) 7,58 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,25 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 3,99-4,12 (m, 1 H) 3,69-3,73 (m, 4 H) 1,65-1,79 (m, 2 H) 1,57 (dqin, J=14,52, 7,37, 7,37, 7,37, 7,37 Гц, 2 H) 1,20 (d, J=6,11 Гц, 6 H) 1,00 (t, J=7,46 Гц, 6 H)

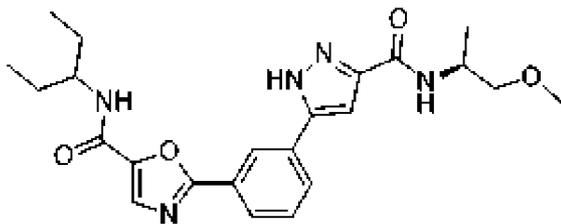
**Пример 3.10: 2-(3-(3-((1-циклобутилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 450,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,41 (s, 1 H) 8,00 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,82 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,48 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,91 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 6,52 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 4,19-4,31 (m, 1 H) 3,99-4,10 (m, 1 H) 2,35-2,46 (m, 1 H) 1,98-2,12 (m, 2 H) 1,77-1,93 (m, 4 H) 1,64-1,75 (m, 2 H) 1,50-1,62 (m, 2 H) 1,17 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 0,98 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

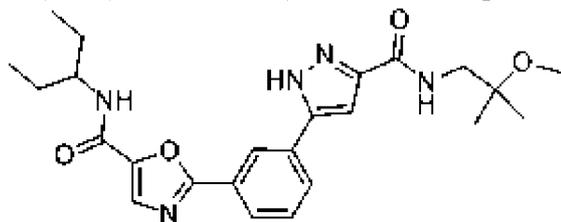
**Пример 3.11: (S)-2-(3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 440,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,07 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,80 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,54 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,23-7,27 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 6,51 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 4,49 (ddd, J=8,56, 4,52, 2,08 Гц, 1 H) 3,99-4,11 (m, 1 H) 3,56 (t, J=5,01 Гц, 2 H) 1,66-1,76 (m, 2 H) 1,51-1,63 (m, 2 H) 1,34 (d, J=6,85 Гц, 3 H) 1,00 (td, J=7,46, 3,42 Гц, 6 H)

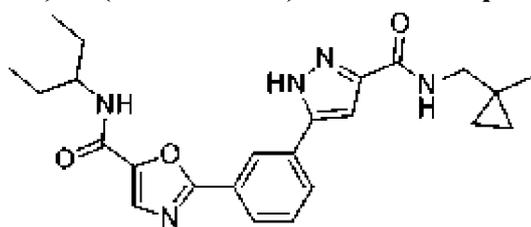
**Пример 3.12: 2-(3-(3-((2-метокси-2-метилпропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 454,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,51 (s, 1 H) 8,14 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,88 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,63 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 6,98-7,06 (m, 1 H) 6,09-6,15 (m, 1 H) 3,99-4,12 (m, 1 H) 3,54 (d, J=5,87 Гц, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 1,68-1,79 (m, 3 H) 1,60 (br dd, J=14,67, 7,09 Гц, 3 H) 1,27 (s, 6 H) 1,01 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

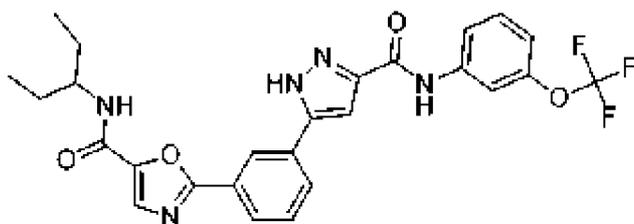
**Пример 3.13: 2-(3-(3-(((1-метилциклопропил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,02 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

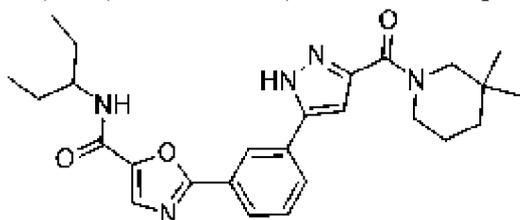
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 8,05 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,82-7,89 (m, 2 H) 7,55 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,02 (br t, J=5,26 Гц, 1 H) 6,28 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 4,05 (dt, J=9,05, 5,26 Гц, 1 H) 3,39 (d, J=5,62 Гц, 2 H) 1,65-1,79 (m, 2 H) 1,52-1,64 (m, 2 H) 1,18 (s, 3 H) 0,99 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,54 (s, 2 H) 0,37-0,43 (m, 2 H)

**Пример 3.14: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



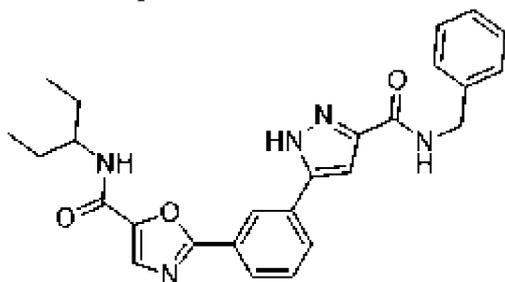
LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 528,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.15:** 2-(3-(3-(3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



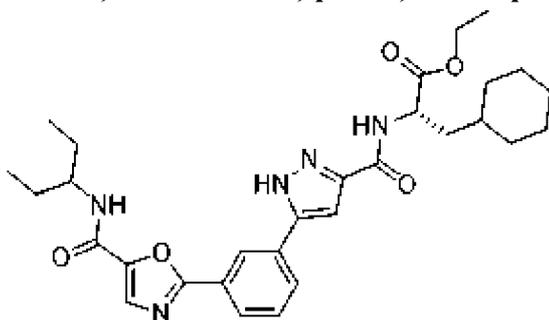
LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 464,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.16:** 2-(3-(3-(бензилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



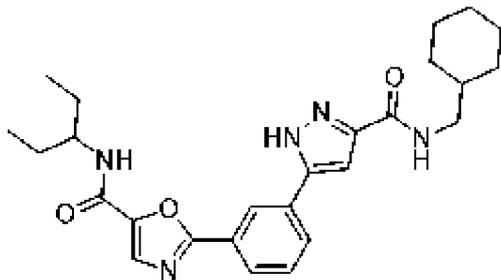
LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 458,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.17:** (S)-этил-3-циклогексил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноат



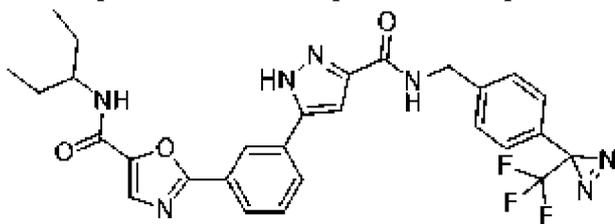
LCMS Rt: 1,55 мин. MS масса/заряд ; 550,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,66-14,07 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,31 (br d, J=8,56 Гц, 1 H) 8,13 (br d, J=7,09 Гц, 1 H) 8,01 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,69 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 4,41-4,61 (m, 1 H) 4,05-4,22 (m, 2 H) 3,74-3,87 (m, 1 H) 1,73-1,80 (m, 2 H) 1,63-1,72 (m, 4 H) 1,56-1,63 (m, 3 H) 1,46-1,55 (m, 2 H) 1,34-1,43 (m, 1 H) 1,20 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 1,10-1,18 (m, 2 H) 0,93-1,03 (m, 1 H) 0,89 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 3.18:** 2-(3-(3-((циклогексилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

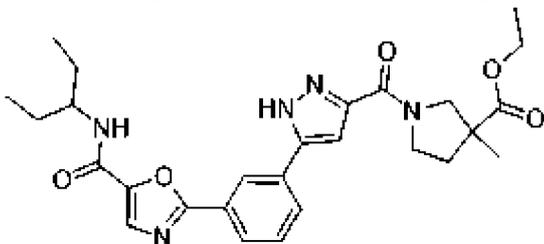
**ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 464,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

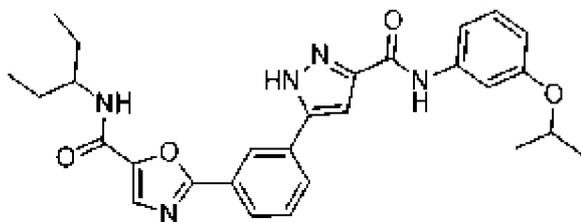
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,48 (br s, 1 H) 8,13 (br d, J=7,34 Гц, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 7,61 (br d, J=7,34 Гц, 1 H) 7,18 (br s, 1 H) 7,06-7,14 (m, 1 H) 6,19-6,32 (m, 1 H) 4,00-4,11 (m, 1 H) 3,35 (br t, J=5,26 Гц, 2 H) 1,67-1,87 (m, 7 H) 1,51-1,65 (m, 3 H) 1,16-1,35 (m, 3 H) 1,03-1,10 (m, 1 H) 0,99 (br t, J=7,46 Гц, 6 H)

**Пример 3.19: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((4-(3-(трифторметил)-3H-дiazирин-3-ил)бензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,50 мин.; MS масса/заряд 566,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

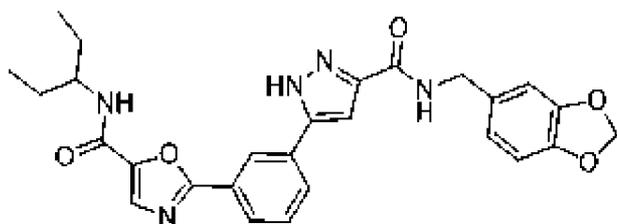
**Пример 3.20: этил-3-метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилат**

LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 508,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.21: 2-(3-(3-((3-изопропoxифенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

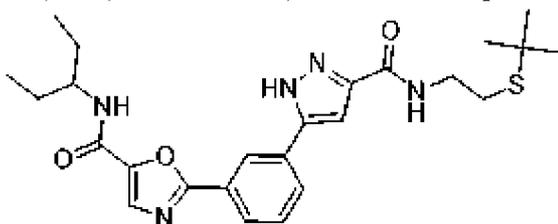
LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 502,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.22: 2-(3-(3-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



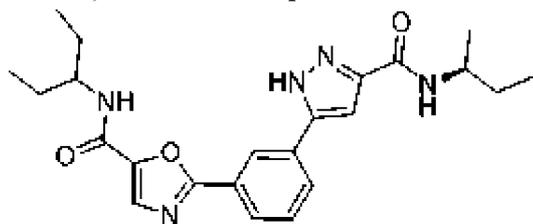
LCMS Rt: 1,17 мин.; MS масса/заряд 502,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.23:** 2-(3-(3-((2-(трет-бутилтио)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



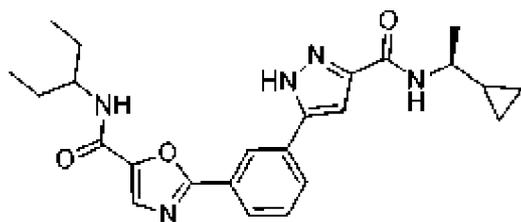
LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 484,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.24:** (S)-2-(3-(3-(втор-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,16 мин.; MS масса/заряд 424,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.25** в виде пиразольного соединения: (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



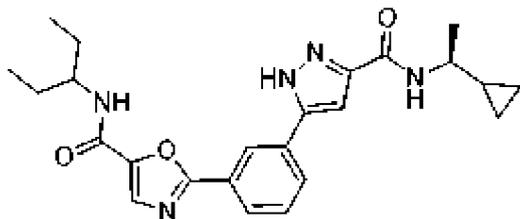
В суспензию 5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (7,83 г, 21,25 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли (S)-1-циклопропилэтанамин (3,40 мл, 31,9 ммоль), TEA (8,89 мл, 63,8 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc) (25,05 мл, 42,5 ммоль). RM подвергли мониторингу с помощью LCMS и осуществляли обработку через 1,25 ч. RM гасили с помощью 100 мл 10% лимонной кислоты. Водную фазу промывали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали последовательно водой и солевым раствором и затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (2-8% MeOH в DCM) с получением 8,03 г (выход 87%) (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-

5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,01 мин.; MS масса/заряд 436,6 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) (TFA добавляли) δ ppm 8,30 (d, J=8,93 Гц, 1 H) 8,25 (d, J=8,44 Гц, 1 H) 8,12 (dt, J=8,07, 1,22 Гц, 1 H) 8,00 (dt, J=8,07, 1,28 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,64-7,70 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,79 (br d, J=8,68 Гц, 1 H) 3,46 (br d, J=6,72 Гц, 1 H) 1,58 (br dd, J=7,46, 5,14 Гц, 2 H) 1,44-1,54 (m, 2 H) 1,24 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 0,96-1,08 (m, 1 H) 0,89 (t, J=7,40 Гц, 6 H) 0,44-0,53 (m, 1 H) 0,36-0,43 (m, 1 H) 0,28-0,35 (m, 1 H) 0,18-0,26 (m, 1 H)

**Метансульфонат примера 3.25 в виде пиразольного соединения:**  
**метансульфонат (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

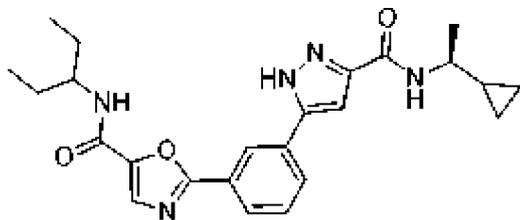


(S)-2-(3-(3-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (1,755 г, 4,03 ммоль) растворяли в смеси ацетонитрила (60 мл) и 2-пропанола (5 мл) при нагревании. Добавляли метансульфоновую кислоту (0,275 мл, 4,23 ммоль) и полученную смесь концентрировали в роторном вакуумном испарителе.

LCMS Rt: 2,25 мин.; MS масса/заряд 436,5 [M+H]<sup>+</sup>, ProdAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,50 (t, J=1,53 Гц, 1 H) 8,30 (d, J=8,93 Гц, 1 H) 8,25 (br d, J=8,19 Гц, 1 H) 8,11 (dt, J=7,76, 1,38 Гц, 1 H) 7,99 (dt, J=8,07, 1,28 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,73-3,84 (m, 1 H) 3,39-3,50 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,55-1,65 (m, 2 H) 1,44-1,54 (m, 2 H) 1,24 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 0,97-1,07 (m, 1 H) 0,88 (t, J=7,40 Гц, 6 H) 0,44-0,52 (m, 1 H) 0,36-0,43 (m, 1 H) 0,27-0,35 (m, 1 H) 0,19-0,26 (m, 1 H).

**Сульфатная соль примера 3.25 в виде пиразольного соединения: сульфат (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



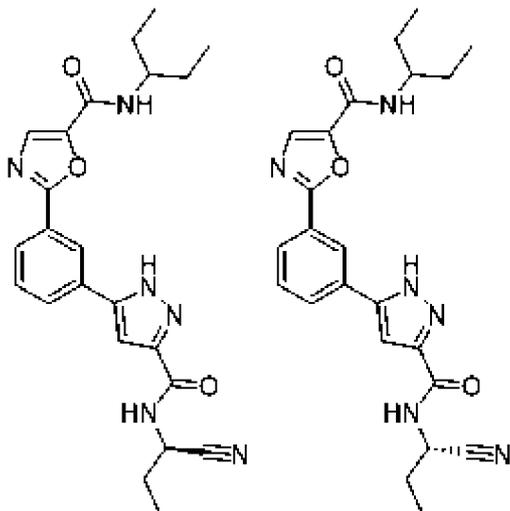
(S)-2-(3-(3-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (1,199 г, 2,75 ммоль) растворяли в смеси ацетонитрила (40 мл) и 2-пропанола (5 мл) при нагревании. Добавляли по каплям H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,161 мл, 2,89 ммоль) и полученную смесь концентрировали в роторном вакуумном испарителе.

LCMS Rt: 2,25 мин.; MS масса/заряд 436,5 [M+H]<sup>+</sup>, ProdAnalysis-Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,51 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,21-8,35 (m, 2 H) 8,12 (dt, J=7,82, 1,34 Гц, 1 H) 7,97-8,02 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H)

4,28 (dt,  $J=12,47$ , 6,24 Гц, 1 H) 3,73-3,87 (m, 1 H) 3,38-3,51 (m, 1 H) 1,44-1,67 (m, 4 H) 1,24 (d,  $J=6,85$  Гц, 3 H) 1,12 (d,  $J=6,36$  Гц, 6 H) 0,98-1,07 (m, 1 H) 0,89 (t,  $J=7,34$  Гц, 6 H) 0,44-0,52 (m, 1 H) 0,37-0,44 (m, 1 H) 0,28-0,37 (m, 1 H) 0,18-0,28 (m, 1 H).

**Пример 3.26:** **(R)-2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид** или **(S)-2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

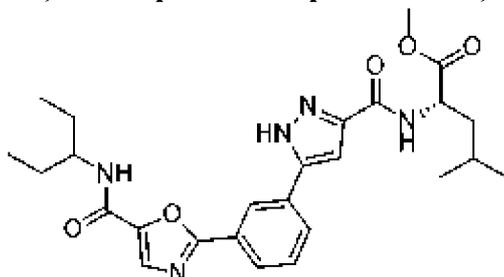


Отделение требуемого стереоизомера с помощью способа 3 SFC с применением следующих условий обеспечивало получение 159 мг (43%) требуемого изомера, элюируемого при  $R_t=1,95$  мин., с элюированием энантиомера при  $R_t=3,62$  мин.

LCMS  $R_t$ : 2,08 мин.; MS масса/заряд 435,3  $[M+H]^+$ , ProductAnalysis-Acidic.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) с TFA  $\delta$  ppm 9,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 8,53 (t,  $J=1,6$  Гц, 1 H) 8,29 (d,  $J=8,8$  Гц, 1 H) 8,14 (dt,  $J=8,1$ , 1,2 Гц, 1 H) 8,02 (dt,  $J=8,2$ , 1,2 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,69 (t,  $J=7,8$  Гц, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 4,90 (q,  $J=7,7$  Гц, 1 H) 3,70-3,86 (m, 1 H) 1,85-2,03 (m, 2 H) 1,55-1,66 (m, 2 H) 1,45-1,55 (m, 2 H) 1,13 (d,  $J=15,4$  Гц, 1 H) 1,01 (t,  $J=7,5$  Гц, 3 H) 0,89 (t,  $J=7,5$  Гц, 6 H).

**Пример 3.27:** **(S)-метил-4-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пентаноат**

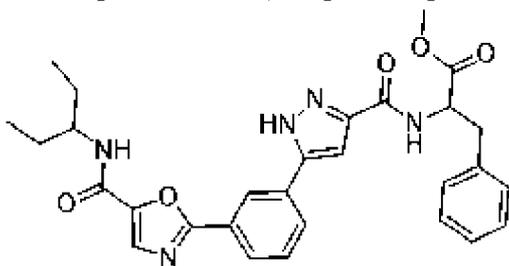


LCMS  $R_t$ : 1,36 мин.; MS масса/заряд 496,6  $[M+H]^+$ , 2minLowpHv03.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 8,31 (s, 1 H) 8,17 (br d,  $J=8,07$  Гц, 1 H) 8,08 (br d,  $J=7,82$  Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,72 (br d,  $J=7,82$  Гц, 1 H) 7,48-7,57 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,61 (br d,  $J=9,29$  Гц, 1 H) 4,90 (br d,  $J=7,09$  Гц, 1 H) 3,99-4,10 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 1,82

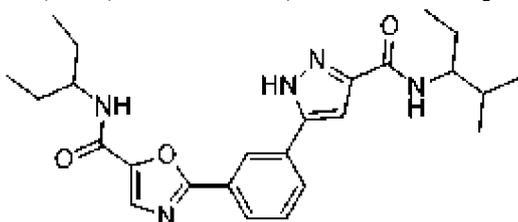
(br d,  $J=6,36$  Гц, 1 H) 1,74-1,79 (m, 2 H) 1,65-1,73 (m, 2 H) 1,58 (td,  $J=13,75, 6,97$  Гц, 2 H) 0,96-1,04 (m, 12 H)

**Пример 3.28:** метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат



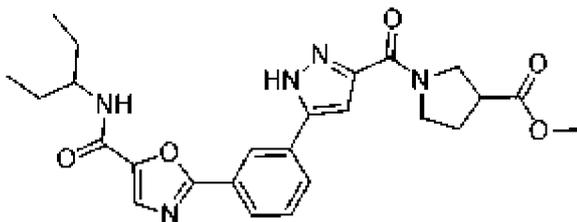
LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 530,5  $[M+H]^+$ , 2minLowpHv03.

**Пример 3.29:** 2-(3-(3-((2-метилпентан-3-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



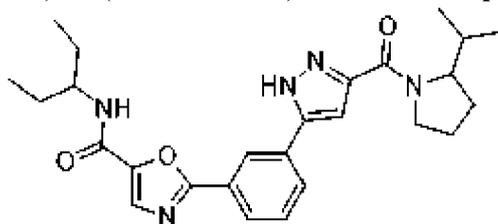
LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 452,5  $[M+H]^+$ , 2minLowpHv03.

**Пример 3.30:** метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилат



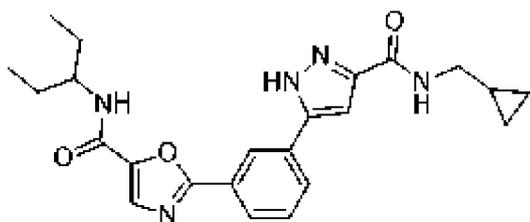
LCMS Rt: 1,09 мин.; MS масса/заряд 480,4  $[M+H]^+$ , 2minLowpHv03.

**Пример 3.31:** 2-(3-(3-(2-изопропилпирролидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,26 мин.; MS масса/заряд 464,5  $[M+H]^+$ , 2minLowpHv03.

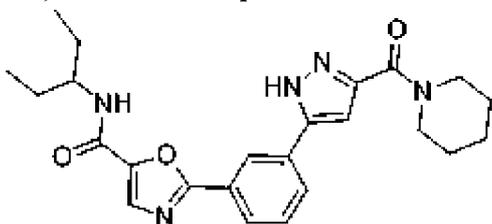
**Пример 3.32:** 2-(3-(3-((циклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 422,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

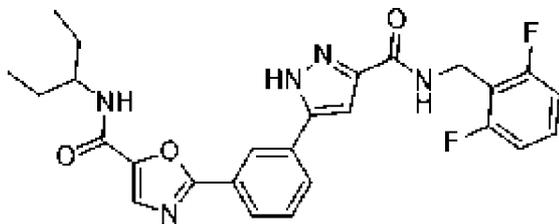
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,43 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,85 (s, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,05-7,10 (m, 1 H) 6,24-6,33 (m, 1 H) 4,00-4,10 (m, 1 H) 3,35-3,42 (m, 2 H) 1,65-1,78 (m, 2 H) 1,50-1,64 (m, 2 H) 1,06-1,19 (m, 1 H) 0,99 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,59 (br dd, J=7,95, 1,10 Гц, 2 H) 0,32 (d, J=5,38 Гц, 2 H)

**Пример 3.33: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



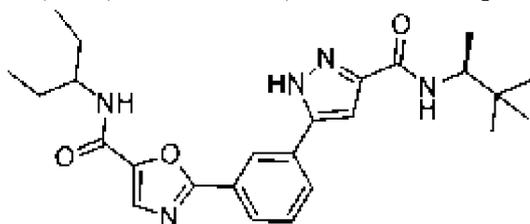
LCMS Rt: 1,13 мин.; MS масса/заряд 396,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.34: 2-(3-(3-((2,6-дифторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 422,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

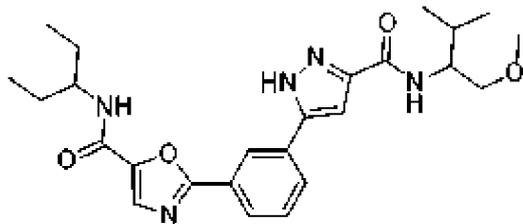
**Пример 3.35: (S)-2-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид трифторацетат**



LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 452,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

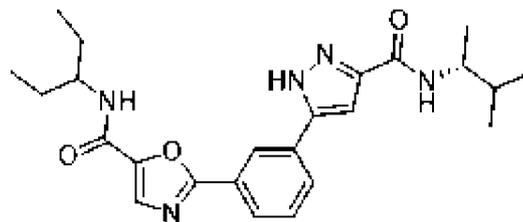
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,51 (s, 1 H) 8,32 (br d, J=8,80 Гц, 1 H) 8,12 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,01 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,81 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 7,43 (br s, 1 H) 3,92-4,01 (m, 2 H) 3,80 (br d, J=4,89 Гц, 2 H) 1,56-1,65 (m, 2 H) 1,51 (br dd, J=14,67, 7,09 Гц, 2 H) 1,12 (d, J=7,09 Гц, 3 H) 0,92 (s, 9 H) 0,89 (br t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 3.36: 2-(3-(3-((1-метокси-3-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

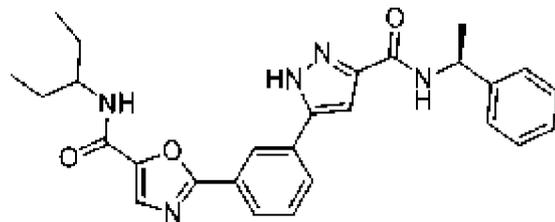
**ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 468,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

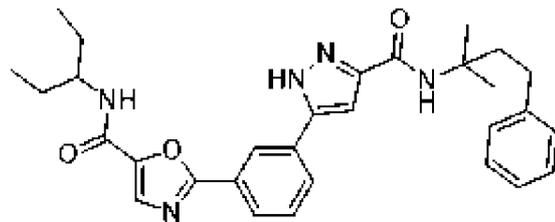
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,84 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,58 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,15 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,27 (br d, J=9,54 Гц, 1 H) 4,13 (td, J=8,56, 4,65 Гц, 1 H) 4,01-4,09 (m, 1 H) 3,71 (dd, J=9,90, 4,52 Гц, 1 H) 3,55 (dd, J=9,78, 3,91 Гц, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 1,99-2,13 (m, 1 H) 1,66-1,80 (m, 2 H) 1,51-1,65 (m, 2 H) 1,05 (t, J=6,36 Гц, 6 H) 1,01 (t, J=7,46 Гц, 6 H)

**Пример 3.37: (R)-2-(3-(3-((3-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 437,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

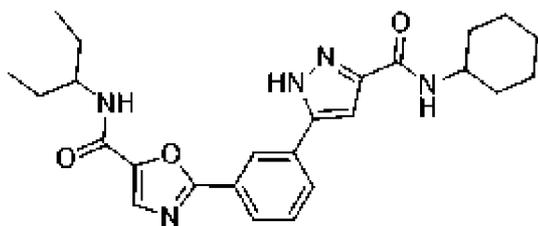
**Пример 3.38: (S)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 472,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.39: 2-(3-(3-((2-метил-4-фенилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

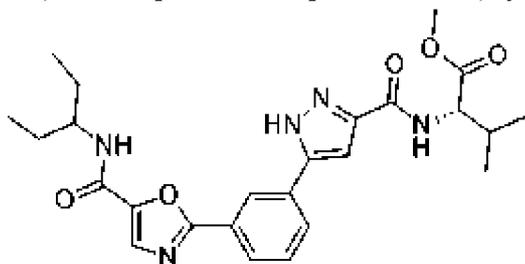
LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 514,0 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.40: 2-(3-(3-(циклогексилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



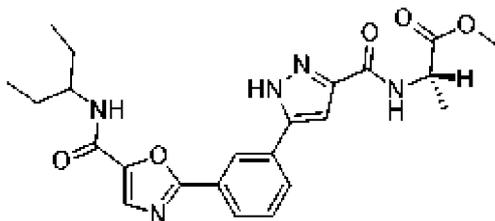
LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 450,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.41:** (S)-метил-3-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)бутаноат



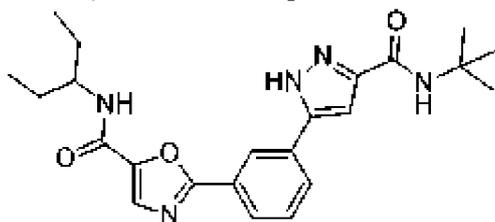
LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 482,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.42:** (S)-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноат



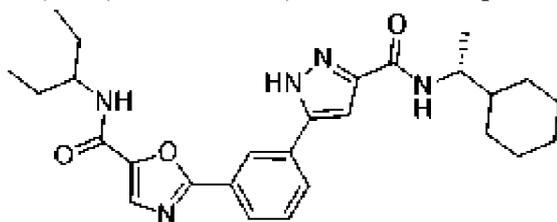
LCMS Rt: 1,09 мин.; MS масса/заряд 454,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.43:** 2-(3-(3-(трет-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



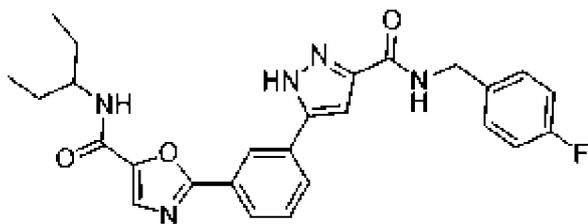
LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 424,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.44:** (R)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



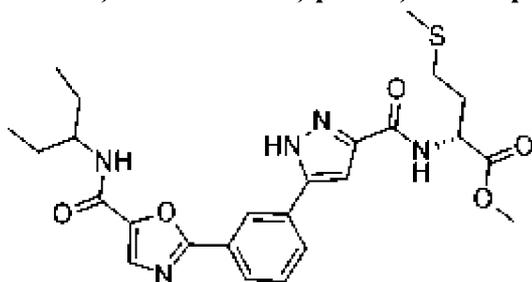
LCMS Rt: 1,48 мин.; MS масса/заряд 477,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.45:** 2-(3-(3-((4-фторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



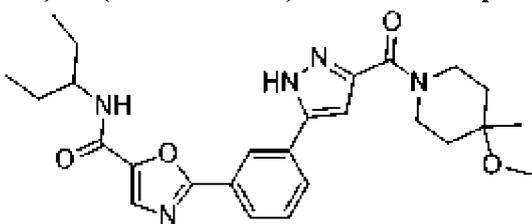
LCMS Rt: 4,16 мин.; MS масса/заряд 476,5 [M+H]<sup>+</sup>, 8minLowpHv01.

**Пример 3.46:** (R)-метил-4-(метилтио)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)бутаноат



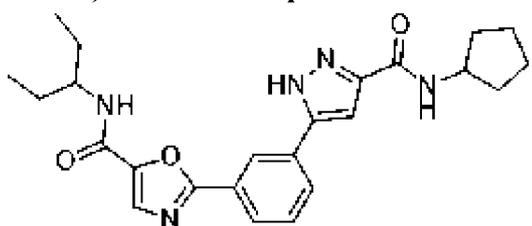
LCMS Rt: 4,15 мин.; MS масса/заряд 514,5 [M+H]<sup>+</sup>, 8minLowpHv01.

**Пример 3.47:** 2-(3-(3-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



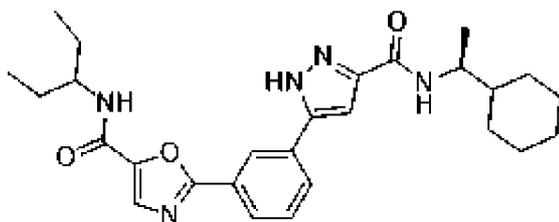
LCMS Rt: 1,07 мин.; MS масса/заряд 433,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.48:** 2-(3-(3-(циклопентилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



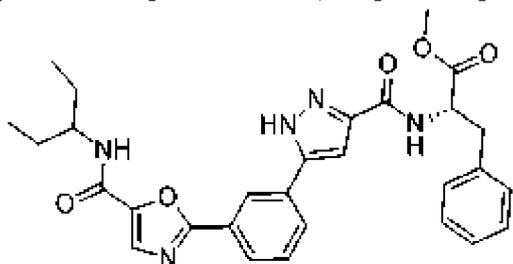
LCMS Rt: 1,29 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.49:** (S)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



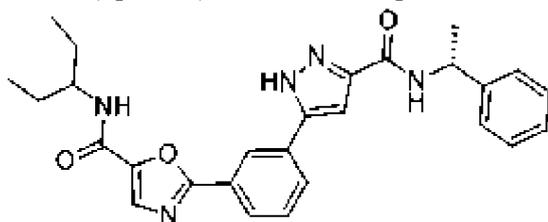
LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 478,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.50:** (S)-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат



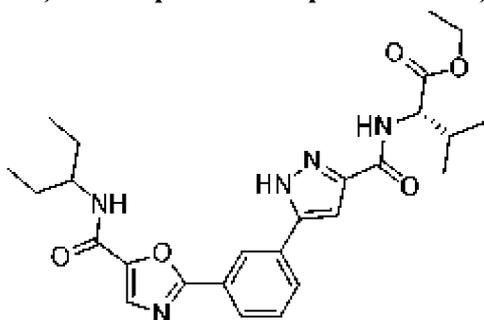
LCMS Rt: 1,24 мин.; MS масса/заряд 530,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.51:** (R)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 472,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.52:** (S)-этил-3-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)бутаноат

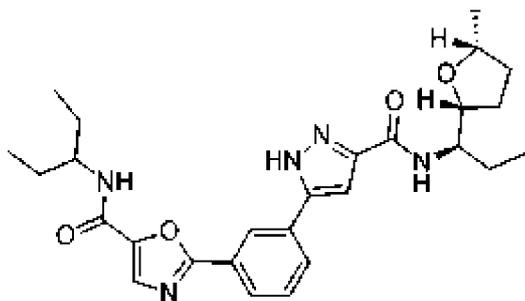


LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 496,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 8,27-8,35 (m, 1 H) 8,13 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 8,02 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,65-7,74 (m, 1 H) 4,36 (br t, J=7,34 Гц, 1 H) 4,16 (br dd, J=6,97, 5,50 Гц, 2 H) 3,75-3,84 (m, 1 H) 2,16-2,27 (m, 1 H) 1,59 (br dd, J=14,18, 6,36 Гц, 2 H) 1,43-1,54 (m, 2 H) 1,23 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 0,94-1,01 (m, 6 H) 0,89 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Пример 3.53:** 2-(3-(3-(((R)-1-((2R,5R)-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-

**карбоксамид**



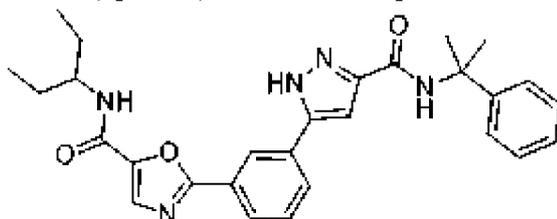
Для получения применяемого амина см. Preparation of arylamino heterocyclymethyl cyclobutenediones as antiinflammatories.

Press, Neil John; Watson, Simon, James; Porter, David

Assignee Novartis A.-G., Switz. WO 2008148790.

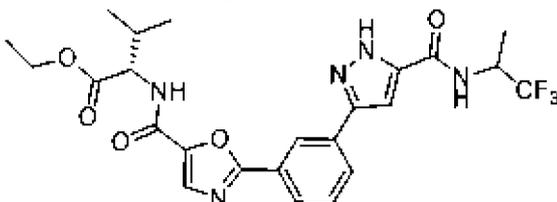
LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 494,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.54:** N-(пентан-3-ил)-2-(3-(2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 486,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

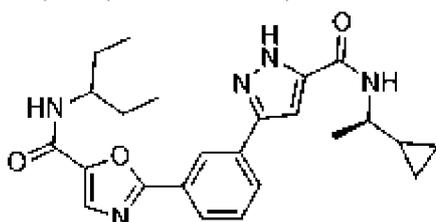
**Пример 3.55:** (2S)-этил-3-метил-2-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 522,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,18 (dt, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,24 (qq, J=7,2, 3,7 Гц, 2H), 2,30 (hept, J=6,8 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (dd, J=8,3, 6,8 Гц, 6H).

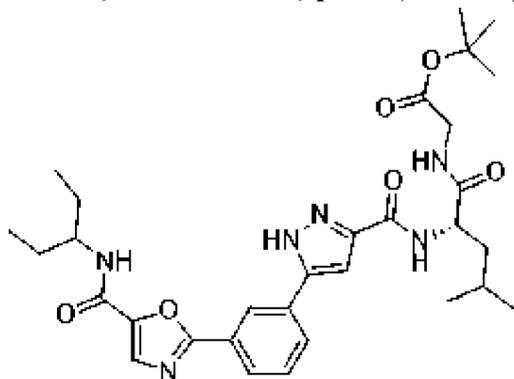
**Пример 3.56:** (R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,31 мин.; MS масса/заряд 436,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

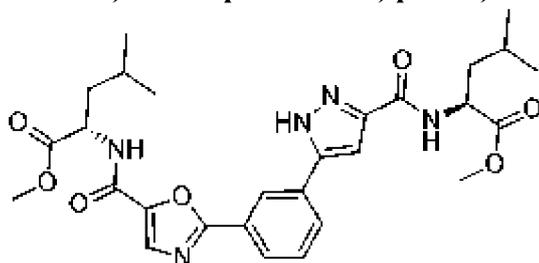
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,70-13,80 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,26-8,36 (m, 1 H) 8,09-8,16 (m, 1 H) 8,00 (br d, J=7,34 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,64-7,73 (m, 1 H) 3,74-3,85 (m, 1 H) 3,41-3,52 (m, 1 H) 1,46-1,65 (m, 4 H) 1,25 (d, J=6,85 Гц, 3 H) 0,98-1,08 (m, 1 H) 0,89 (t, J=7,46 Гц, 6 H) 0,45-0,52 (m, 1 H) 0,37-0,43 (m, 1 H) 0,30-0,36 (m, 1 H) 0,20-0,27 (m, 1 H)

**Пример 3.57:** (S)-трет-бутил-2-(4-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пентанамидо)ацетат



LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 539,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

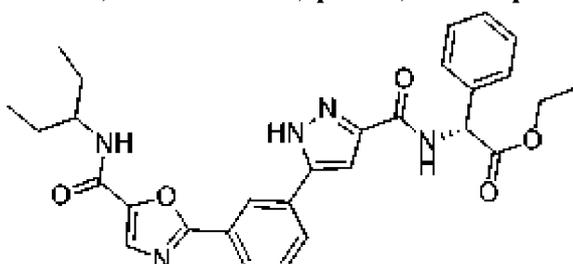
**Пример 3.58:** (S)-метил-2-(2-(3-(3-(((S)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-4-метилпентаноат



LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 554,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

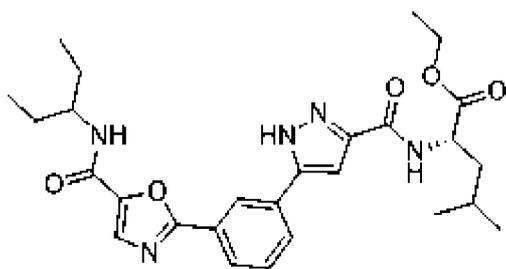
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,20-12,60 (m, 1 H) 8,18 (br s, 1 H) 8,09 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,70-7,81 (m, 3 H) 7,63 (s, 1 H) 7,56 (br t, J=7,95 Гц, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 4,87-5,00 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 1,70-1,93 (m, 6 H) 1,27-1,50 (m, 1 H) 1,01 (br d, J=6,11 Гц, 12 H)

**Пример 3.59:** трифторацетат (R)-этил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата



LCMS Rt: 1,26 мин.; MS масса/заряд 530,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

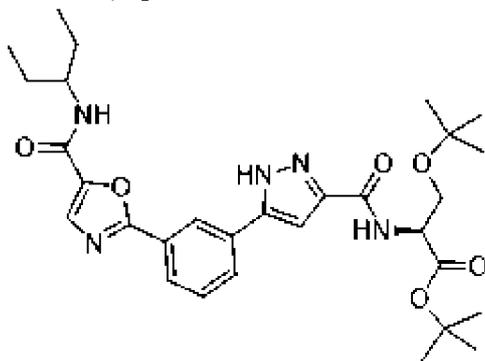
**Пример 3.60:** трифторацетат (S)-этил-4-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пентаноата



LCMS Rt: 1,28 мин.; MS масса/заряд 510,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,72-14,04 (m, 1 H) 8,60-8,79 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,31 (br d, J=8,56 Гц, 1 H) 8,13 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 8,01 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,69 (br t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,26-7,53 (m, 1 H) 4,46-4,58 (m, 1 H) 4,13 (q, J=7,09 Гц, 2 H) 3,75-3,84 (m, 1 H) 1,76-1,87 (m, 1 H) 1,67-1,75 (m, 1 H) 1,55-1,64 (m, 3 H) 1,45-1,55 (m, 2 H) 1,21 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 0,85-0,99 (m, 12 H)

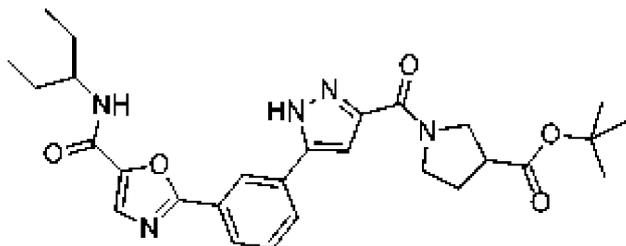
**Пример 3.61:** трифторацетат (S)-трет-бутил-3-(трет-бутокси)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноата



LCMS Rt: 1,56 мин.; MS масса/заряд 456,3 [M+H-2tBu]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,28 (s, 1 H) 8,12 (br d, J=7,82 Гц, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,73 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,54 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 6,87-6,95 (m, 2 H) 4,86 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 4,02-4,11 (m, 1 H) 3,98 (br dd, J=8,80, 2,20 Гц, 1 H) 3,75 (br dd, J=8,80, 2,45 Гц, 1 H) 1,70 (br d, J=5,62 Гц, 2 H) 1,52-1,65 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,19 (s, 9 H) 0,96-1,08 (m, 6 H)

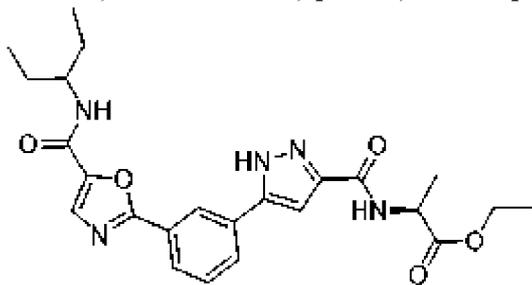
**Пример 3.62:** трифторацетат трет-бутил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата



LCMS Rt: 1,36 мин.; MS масса/заряд 522,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

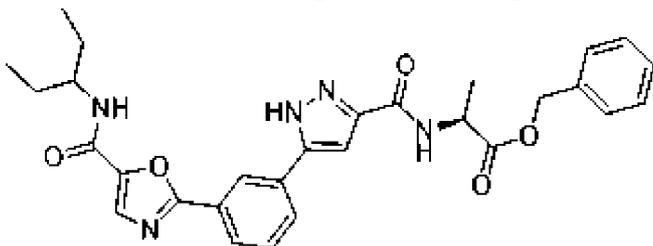
**Пример 3.63:** трифторацетат (S)-этил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-

илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноата



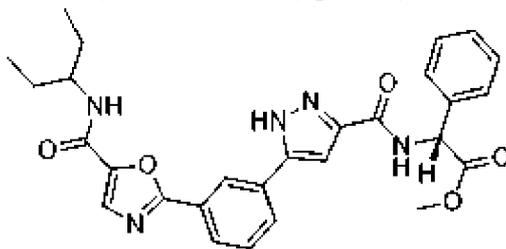
LCMS Rt: 1,14 мин.; MS масса/заряд 466,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.64:** трифторацетат (S)-бензил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноат



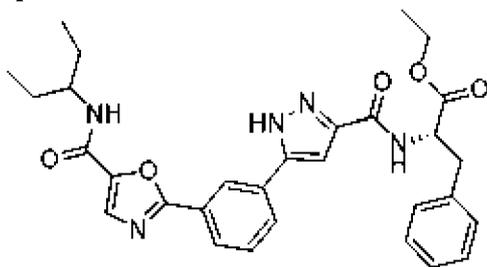
LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 530,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.65:** трифторацетат (R)-метил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата



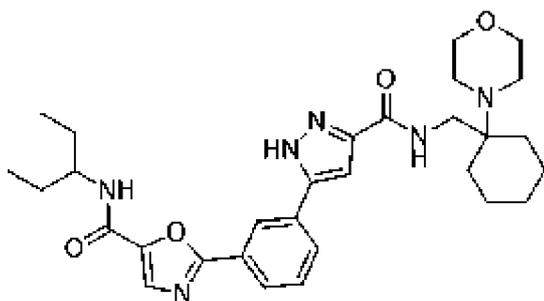
LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 516,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.66:** трифторацетат (S)-этил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-3-фенилпропаноата



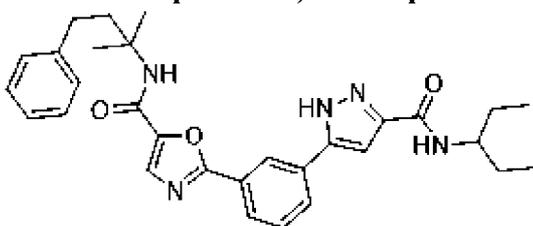
LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 544,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.67:** трифторацетат 2-(3-(3-(((1-морфолиноциклогексил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



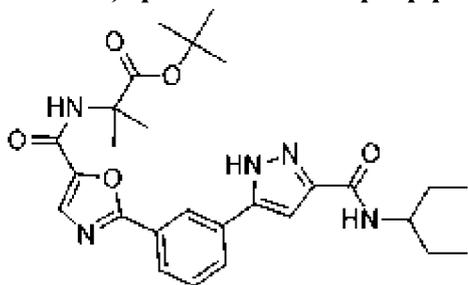
LCMS Rt: 0,94 мин.; MS масса/заряд 549,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Пример 3.68:** N-(2-метил-4-фенилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)лкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,36 мин.; MS масса/заряд 514,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

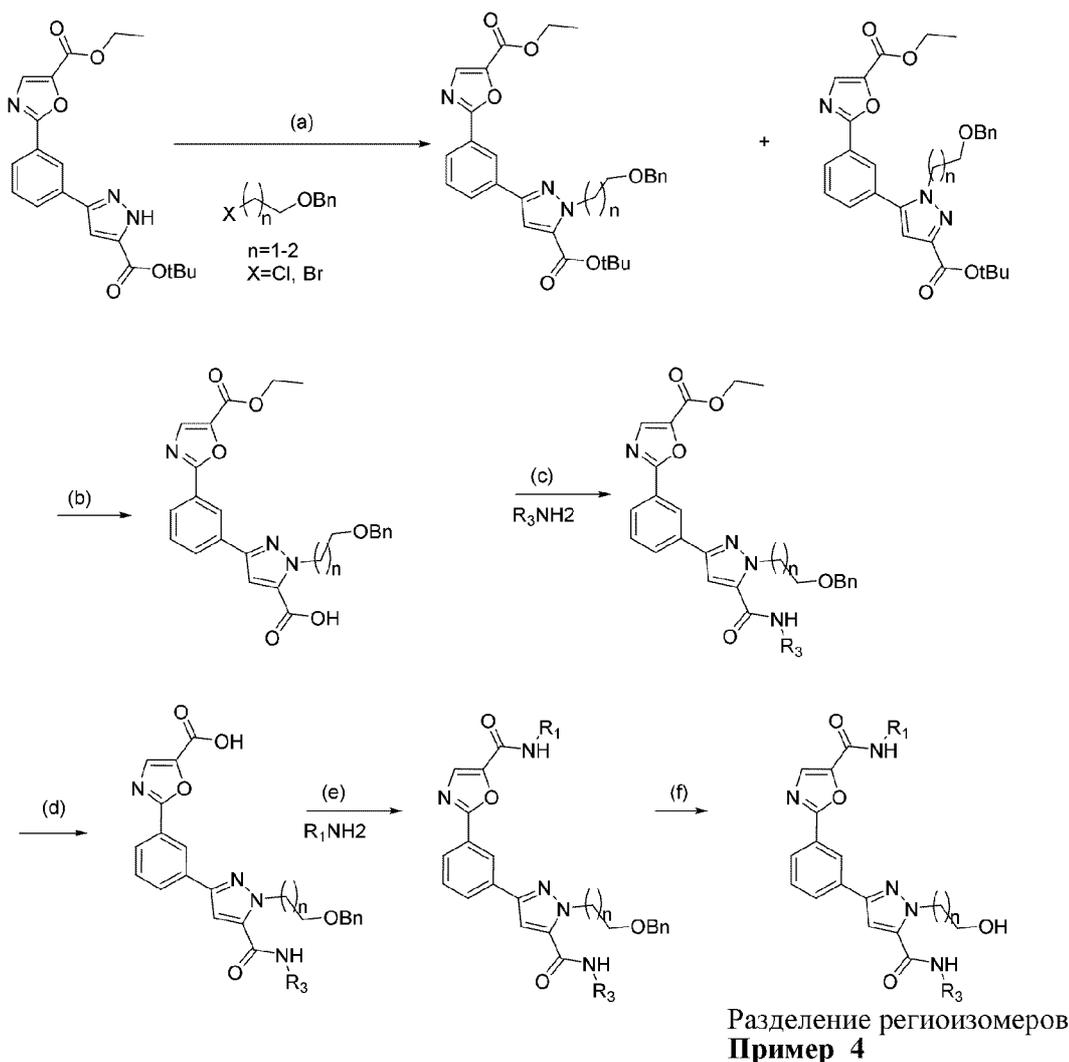
**Пример 3.69:** гексафторфосфат трет-бутил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноатгексафторфосфатпропаноата



LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 510,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Пример 4.0 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 10.

**Схема 10**



Стадия (a) предусматривает алкилирование **промежуточного соединения 1** с помощью галогеналкилбензилового эфира с получением цепей различной длины в присутствии основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в растворителе, таком как THF или DMF, с получением смеси неразделимых региоизомерных продуктов.

Стадия (b) предусматривает преобразование смеси региоизомерных сложных трет-бутиловых эфиров в карбоновые кислоты путем обработки кислотой, такой как TFA или HCl, в растворителе, таком как DCM или диоксан.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина (R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) со смесью региоизомерных карбоновых кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как T3P или PyBOP.

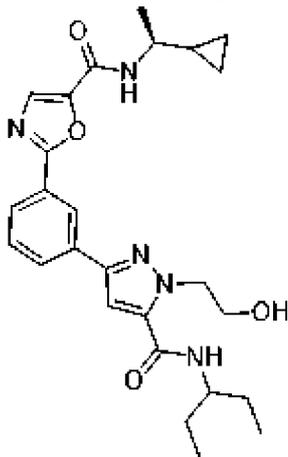
Стадия (d) схемы 9 предусматривает преобразование сложного этилового эфира в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (e) предусматривает реакцию амина (R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>) со смесью региоизомерных свободных кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с

подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

Стадия (f) предусматривает гидрогенизацию с высвобождением спирта связующего звена из бензильной защитной группы с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(0) на чистом углероде, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, с последующим разделением региоизомеров с помощью хроматографии с получением требуемого региоизомера.

**Пример 4.0: (S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



Стадия 1. Этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат. Смесь этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, **промежуточного соединения 1** (2,00 г, 5,22 ммоль), ((2-бромэтокси)метил)бензола (4,13 мл, 26,1 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 г, 26,1 ммоль) в DMF (50 мл) разделяли поровну в 3 флакона для микроволновой обработки объемом 10-20 мл, которые затем продували азотом, герметично запечатывали и нагревали с помощью микроволнового реактора при 110°C в течение 4 ч. на флакон. RM затем декантировали и объединяли. Затем органические слои промывали водой (3x), солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1,90 г (66,9%) этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата. LCMS Rt: 1,80 мин.; MS масса/заряд 518,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 5H), 4,81 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (t, J=5,4 Гц, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 1-(2-(Бензилокси)этил)-3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. Смесь этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (950 мг, 1,835 ммоль) и TFA (5,66 мл, 73,4 ммоль) в DCM (18,4 мл) перемешивали при к. т. в течение 72 ч. RM концентрировали с получением 850 мг (количественный выход) 1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в виде

бледно-желтого твердого вещества. LCMS Rt: 1,51 мин.; MS масса/заряд 462,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 8,05 (dd, J=22,0, 7,9 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (q, J=8,5, 7,1 Гц, 5H), 4,89 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,43 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (t, J=5,5 Гц, 2H), 1,41 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат. Смесь 1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (850 мг, 1,842 ммоль), пентан-3-амин (0,322 мл, 1,842 ммоль), 50% ТЗР в EtOAc (0,822 мл, 2,76 ммоль) и триэтиламина (7,7 мл, 55,2 ммоль) в EtOAc (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью LCMS с добавлением дополнительных аликвот ТЗР при необходимости. RM разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью воды, насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 1,08 г (количественный выход) этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата. LC-MS Rt: 1,66 мин.; MS масса/заряд 531,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,60 (d, J=1,26 Гц, 1 H) 8,10-8,14 (m, 1 H) 8,03-8,07 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,64 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,19-7,28 (m, 5 H) 4,84 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 4,45 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 3,90 (t, J=5,43 Гц, 2 H) 3,84 (br t, J=4,67 Гц, 1 H) 1,58-1,69 (m, 2 H) 1,45-1,56 (m, 2 H) 1,43 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 0,95 (t, J=7,45 Гц, 6 H)

Стадия 4. 2-(3-(1-(2-(Бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота. Смесь этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (1 г, 1,885 ммоль) и TMSOK (280 мг, 2,83 ммоль) в сухом THF перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. RM концентрировали с получением 1,06 г (количественный выход) 2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS Rt: 1,54 мин.; MS масса/заряд 503,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,53 (t, J=1,39 Гц, 1 H) 8,00-8,06 (m, 1 H) 7,96 (dd, J=7,96, 1,14 Гц, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,52 (t, J=7,71 Гц, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,09-7,17 (m, 5 H) 4,75 (t, J=5,31 Гц, 2 H) 4,41 (s, 2 H) 3,81 (t, J=5,31 Гц, 2 H) 3,72-3,79 (m, 1 H) 1,50-1,63 (m, 2 H) 1,34-1,48 (m, 2 H) 0,87 (t, J=7,33 Гц, 6 H)

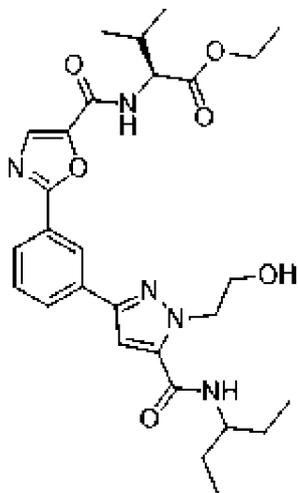
Стадия 5. (S)-2-(3-(1-(2-(Бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(1-циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид. Смесь 2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,099 ммоль), (S)-1-циклопропилэтан-1-амин (0,298 ммоль), 50% ТЗР в EtOAc (0,089 мл, 0,149 ммоль) и триэтиламина (0,083 мл, 0,597 ммоль) в EtOAc (1 мл) перемешивали при к. т. с добавлением дополнительных аликвот ТЗР при необходимости с доведением реакции до завершения. RM разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью воды, насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (S)-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-

3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(1-циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии. LCMS Rt: 1,59 мин.; MS масса/заряд 570,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

**Стадия 6.** Раствор (S)-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(1-циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид (81 мг, 0,142 ммоль) в этаноле (10 мл) пропускали через 10% Pd/C CatCart с применением системы H-CUBE. Условия: чистый H<sub>2</sub>, 60°C. RM рециркулировали через систему в течение 2 часов. RM концентрировали с получением 43 мг (56,8%) (S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, **примера 4.0**; в виде белого твердого вещества. LCMS Rt: 1,30, MS масса/заряд 480,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,66 (t, J=1,39 Гц, 1 H) 8,13-8,20 (m, 1 H) 8,04 (dd, J=7,70, 1,14 Гц, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,62 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 4,70 (t, J=5,56 Гц, 2 H) 3,98 (t, J=5,68 Гц, 2 H) 3,88 (s, 1 H) 3,50 (dd, J=8,97, 6,69 Гц, 1 H) 1,63-1,76 (m, 2 H) 1,49-1,61 (m, 2 H) 1,37 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,05-1,13 (m, 1 H) 1,00 (t, J=7,33 Гц, 6 H) 0,56-0,66 (m, 1 H) 0,48-0,55 (m, 1 H) 0,41 (s, 1 H) 0,28-0,36 (m, 1 H).

**Примеры 4.1-4.5** получали способом, подобным способу для **примера 4.0**, путем замены с применением подходящих коммерчески доступных аминов на стадии 3 и стадии 5.

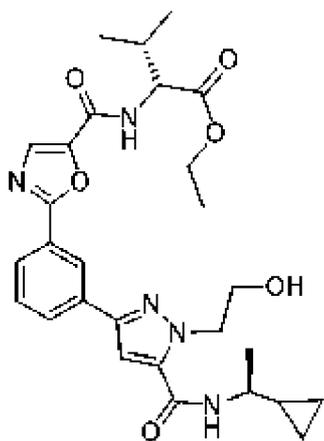
**Пример 4.1:** (S)-этил-2-(2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 4,36 мин.; MS масса/заряд 540,6 [M+H]<sup>+</sup>, 8minLowpHv01.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1 H) 8,16 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,05 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,63 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 4,71 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 4,52 (d, J=7,09 Гц, 1 H) 4,26 (qd, J=7,09, 3,18 Гц, 2 H) 3,98 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 3,83-3,94 (m, 1 H) 2,27-2,39 (m, 1 H) 1,63-1,77 (m, 2 H) 1,52-1,62 (m, 2 H) 1,33 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 1,08 (t, J=7,34 Гц, 6 H) 1,00 (t, J=7,46 Гц, 6 H)

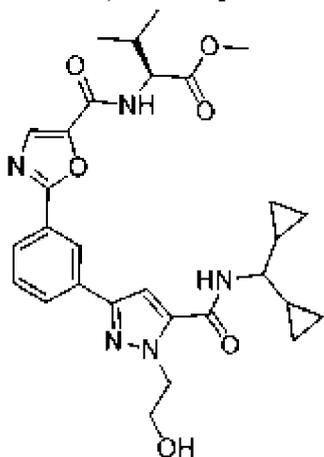
**Пример 4.2:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 538,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,64 (t, J=1,53 Гц, 1 H) 8,14 (dt, J=7,83, 1,41 Гц, 1 H) 8,03 (dt, J=8,07, 1,28 Гц, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,61 (t, J=7,64 Гц, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 4,68 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 4,50 (d, J=6,97 Гц, 1 H) 4,19-4,29 (m, 2 H) 3,96 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 2,30 (dq, J=13,69, 6,85 Гц, 1 H) 1,32 (кажущийся. t, J=6,97 Гц, 6 H) 1,29 (s, 2 H) 1,03-1,09 (m, 6 H) 0,98-1,02 (m, 1 H) 0,83-0,93 (m, 2 H) 0,53-0,62 (m, 1 H) 0,44-0,53 (m, 1 H) 0,36-0,43 (m, 1 H) 0,25-0,32 (m, 1 H)

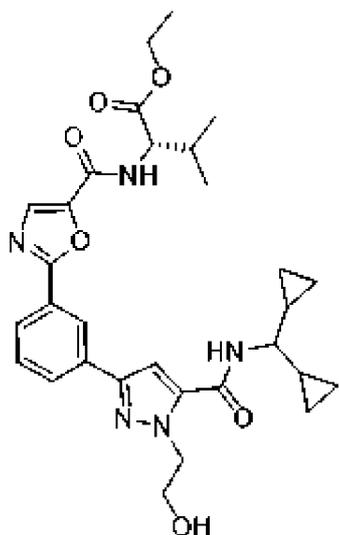
**Пример 4.3:** (S)-метил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 550,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (q, J=8,2 Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 0,95 (dd, J=6,8, 2,7 Гц, 8H), 0,52 (dt, J=8,4, 4,4 Гц, 2H), 0,45-0,28 (m, 6H).

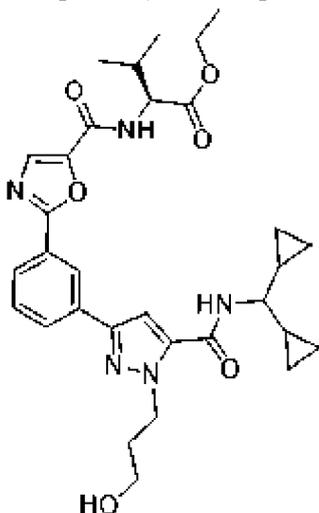
**Пример 4.4:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,41 мин.; MS масса/заряд 564,4 [M+1]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,64 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,03 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,67 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,49 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,24 (tq, J=7,1, 3,4 Гц, 2H), 3,96 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,06 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,31 (dp, J=13,7, 7,2, 6,8 Гц, 1H), 1,39-1,16 (m, 5H), 1,13 (tdd, J=8,2, 4,9, 3,2 Гц, 2H), 1,06 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 6H), 0,67-0,52 (m, 2H), 0,51-0,32 (m, 6H).

**Пример 4.5:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат

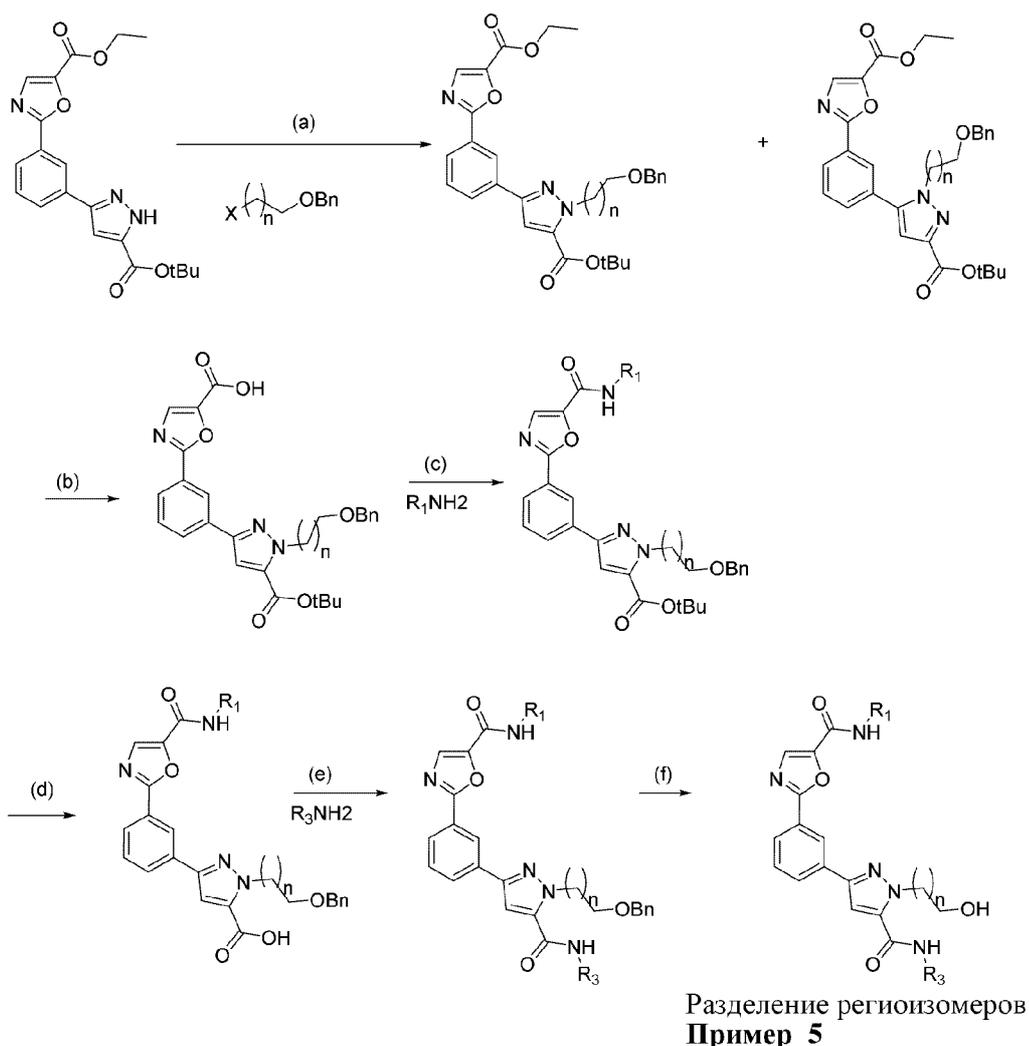


LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 578,3 [M+1]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,10 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,64 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,50 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,24 (qq, J=7,4, 3,7 Гц, 2H), 3,57 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,29 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 2,10 (p, J=6,6 Гц, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,35-1,21 (m, 3H), 1,24-1,08 (m, 2H), 1,06 (dd, J=8,5, 6,8 Гц, 6H), 0,68-0,52 (m, 2H), 0,46 (tt, J=8,0, 1,7 Гц, 2H), 0,46-0,32 (m, 4H).

Пример 5 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 11.

**Схема 11**



Стадия (а) предусматривает алкилирование **промежуточного соединения 1** с помощью галогеналкилбензильового эфира с получением цепей различной длины в присутствии основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в растворителе, таком как THF или DMF, с получением смеси неразделимых региоизомерных продуктов.

Стадия (b) схемы 10 предусматривает преобразование смеси региоизомерных сложных этиловых эфиров в карбоновые кислоты с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина (R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>) со смесью региоизомерных карбоновых кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как T3P или ruBOP.

Стадия (d) предусматривает преобразование смеси региоизомерных сложных трет-бутиловых эфиров в карбоновые кислоты путем обработки кислотой, такой как TFA или HCl, в растворителе, таком как DCM или диоксан.

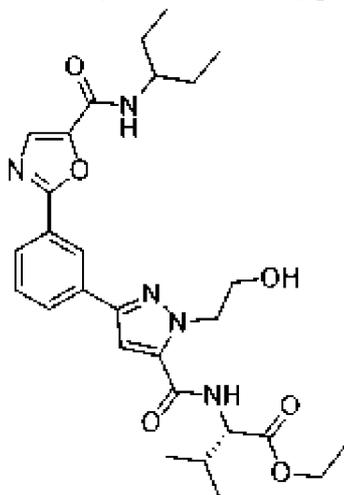
Стадия (e) предусматривает реакцию амина (R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) со смесью региоизомерных свободных кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом

для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

Стадия (f) предусматривает гидрогенизацию с высвобождением спирта связующего звена с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(0) на чистом углеороде, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, с последующим разделением с помощью хроматографии с получением требуемого региоизомера.

В качестве альтернативы на стадии (b) продолжительная обработка с помощью основания может обеспечить получение двухосновной кислоты с удалением двух защитных групп, которую затем можно подвергать одновременному образованию двух амидных связей с применением ранее описанных условий.

**Пример 5.0: (S)-этил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Стадия 1. 2-(3-(1-(2-(Бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота. Смесь этил-2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (**промежуточного соединения из стадии 1 синтеза примера 4.0**) (275 мг, 0,31 ммоль) и TMSOK (114 мг, 0,797 ммоль) в сухом THF (5 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. RM концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг 2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS Rt: 1,68 мин.; MS масса/заряд 490,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 2. трет-Бутил-1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. Смесь 2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (300 мг, 0,568 ммоль), пентан-3-амин (99 мкл, 0,851 ммоль), 50% ТЗР в EtOAc (507 мкл, 0,851 ммоль) и ТЕА (237 мкл, 1,703 ммоль) в EtOAc (5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. RM разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали с помощью воды, насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC:(0-50% EtOAc/изогексан) с получением 169 мг (53,3%) трет-бутил-1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-

(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата. LCMS Rt: 1,75 мин.; MS масса/заряд 559,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,65 (t, J=1,52 Гц, 1 H) 8,11-8,18 (m, 1 H) 8,05 (dd, J=7,83, 1,26 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,61 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,18-7,26 (m, 5 H) 4,86 (t, J=5,43 Гц, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 3,91-3,98 (m, 1 H) 3,89 (t, J=5,56 Гц, 2 H) 1,66-1,76 (m, 2 H) 1,60-1,65 (m, 1 H) 1,58 (s, 9 H) 0,97-1,01 (m, 6 H)

Стадия 3. 1-(2-(Бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. Смесь трет-бутил-1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (169 мг, 0,303 ммоль) и TFA (699 мкл, 9,08 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. RM концентрировали с получением 207 мг 1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS Rt: 1,50 мин.; MS масса/заряд 503,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

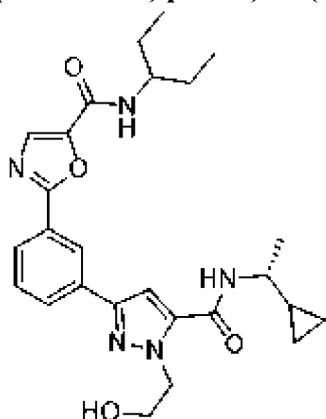
Стадия 4. (S)-Этил-2-(1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат. Смесь 1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,199 ммоль), (S)-этил-2-амино-3-метилбутаноат.HCl (34,7 мг, 0,239 ммоль), триэтиламина (0,111 мл, 0,796 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc) (0,178 мл, 0,298 ммоль) перемешивали в EtOAc в течение 18 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водный слой отделяли и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои затем промывали с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 68 мг (51,6%) (S)-этил-2-(1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата. LCMS Rt: 1,65 мин.; MS масса/заряд 630,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,67 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,18 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 8,03-8,07 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,64 (t, J=7,95 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,18-7,27 (m, 5 H) 4,79-4,83 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 4,48 (d, J=6,36 Гц, 1 H) 4,18-4,29 (m, 3 H) 3,92 (t, J=5,14 Гц, 3 H) 2,18-2,31 (m, 1 H) 1,66-1,77 (m, 2 H) 1,53-1,64 (m, 2 H) 1,24-1,34 (m, 3 H) 0,97-1,05 (m, 12 H)

Стадия 5. Раствор (S)-этил-2-(1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата в этаноле (10 мл) пропускали через 10% Pd/C CatCart с применением системы H-CUBE. Условия: чистый H<sub>2</sub>, 60°C. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 24 мг (40,0%) (S)-этил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата, **примера 5.0**, в виде белого твердого вещества. LCMS Rt: 0,6 мин.; MS масса/заряд 540,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,67 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,16 (dt, J=8,01, 1,25 Гц, 1 H) 8,06 (dt, J=8,07, 1,22 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,62 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 4,70 (dt, J=8,93, 5,44 Гц, 2 H) 4,52 (d, J=6,36 Гц, 1 H) 4,21-4,32 (m, 2 H) 4,00 (t, J=5,75 Гц, 2 H) 3,93 (s, 1 H) 2,26-2,37 (m, 1 H) 1,66-1,78 (m, 2 H)

1,60 (ddd, J=13,94, 8,68, 7,46 Гц, 2 H) 1,33 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 1,07 (dd, J=6,72, 1,34 Гц, 6 H) 1,00 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

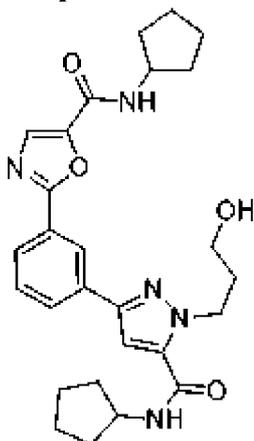
**Примеры 5.1 и 5.2** получали способом, подобным способу для **примера 5.0**, путем замены с применением подходящих коммерчески доступных аминов на стадии 5.

**Пример 5.1: (R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,70 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,98 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 1,70 (dq, J=14,1, 7,4, 7,0 Гц, 2H), 1,58 (dq, J=15,1, 7,6 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,09-1,02 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,3 Гц, 6H), 0,63-0,55 (m, 1H), 0,52 (dt, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 0,42 (dd, J=9,2, 4,5 Гц, 1H), 0,30 (dd, J=9,1, 4,4 Гц, 1H). LCMS: Rt 1,38 минуты; MS масса/заряд 480,4 [M+H]<sup>+</sup> RXNMON\_Acidic\_NonPolar

**Пример 5.2: N-циклопентил-2-(3-(5-(циклопентилкарбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

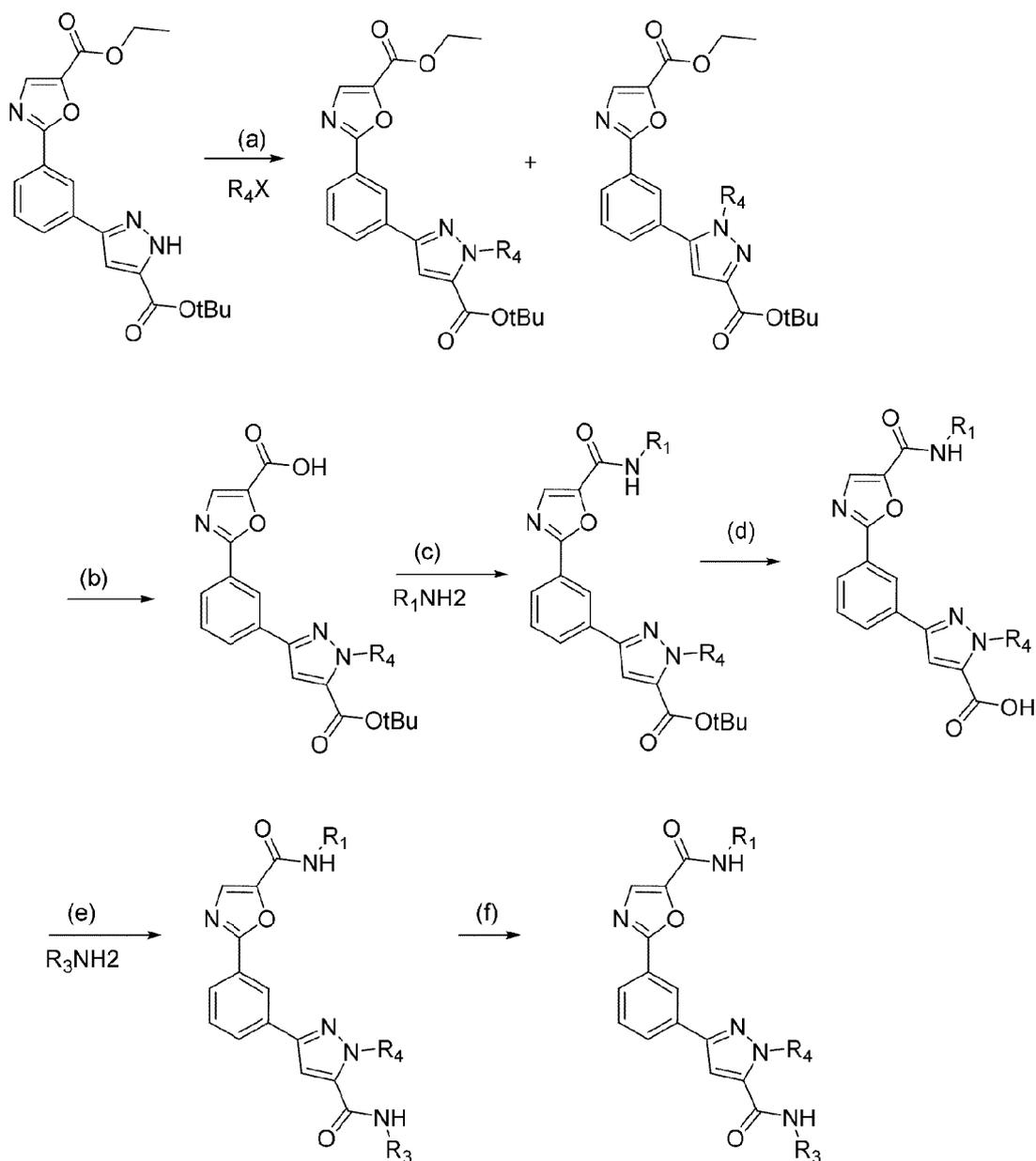


LCMS: Rt=1,32 минуты; MS масса/заряд 492 [M+1]<sup>+</sup>; RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,38 (s, 1H), 7,99 (dd, J=12,3, 7,9 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,76-4,68 (m, 2H), 4,51-4,34 (m, 2H), 3,53 (q, J=5,1 Гц, 2H), 2,23-2,07 (m, 6H), 1,75 (dddd, J=30,8, 15,0, 8,1, 3,0 Гц, 8H), 1,59 (dp, J=14,4, 7,5, 6,9 Гц, 4H).

Пример 6 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 12.

Схема 12

Разделение региоизомеров  
Пример 6

Стадия (a) предусматривает алкилирование **промежуточного соединения 1** с помощью галогеналкана ( $R-X$ ) в присутствии основания, такого как  $Cs_2CO_3$ ,  $Net_3$ ,  $Na_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF или DMF, с получением смеси неразделимых региоизомерных продуктов.

Стадия (b) схемы 11 предусматривает преобразование смеси региоизомерных сложных эфиров в карбоновые кислоты с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) со смесью региоизомерных карбоновых кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом

для реакции амидного сочетания, таким как T3P, HATU или PyBOP.

Стадия (d) предусматривает преобразование смеси региоизомерных сложных трет-бутиловых эфиров в карбоновые кислоты путем обработки кислотой, такой как TFA или HCl, в растворителе, таком как DCM или диоксан.

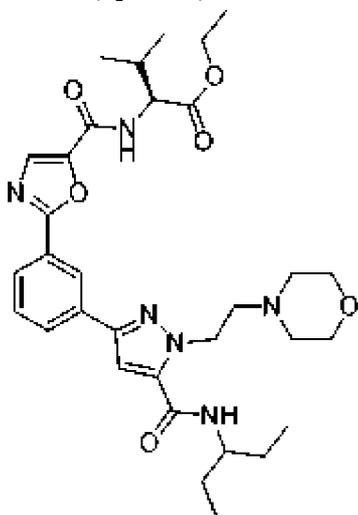
Стадия (e) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) со смесью региоизомерных свободных кислот в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как T3P или PyBOP.

Стадия (f), при необходимости, предусматривает гидрогенизацию защитной группы бензилового эфира с высвобождением спирта связующего звена с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(0) на чистом углероде, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, с последующим разделением с помощью хроматографии с получением требуемого региоизомера.

В качестве альтернативы омыление сложного эфира на стадии (b) можно осуществлять при более высокой температуре или в течение более продолжительного периода времени для преобразования материала в двухосновную кислоту. Двухосновную кислоту можно подвергать условиям образования симметричного бис-амида.

#### Пример 6.0:

**(S)-этил-3-метил-2-(2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат**



Стадия 1. Этил-2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат

В перемешиваемый раствор 4-(2-бромэтил)морфолин.HBr (86 мг, 0,313 ммоль) и триэтиламина (44 мкл, 0,313 ммоль) в сухом DMF (2,5 мл) добавляли этил-2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**) (100 мг, 0,261 ммоль) и карбонат натрия (30 мг, 0,287 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 18 ч. RM разделяли между EtOAc и водой. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Затем объединенные органические слои промывали водой (2x), соевым

раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью способа 2 препаративной HPLC: низкий pH, 20-50% B, с получением 24 мг (17,6%) этил-2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата.

LCMS Rt: 1,09 мин.; MS масса/заряд 497,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 2. 3-(3-(5-(Этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

Раствор этил-2-(3-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,048 ммоль) и TFA (149 мкл, 1,933 ммоль) в DCM (500 мкл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. RM концентрировали и неочищенный материал непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS Rt: 0,92 мин.; MS масса/заряд 441,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 3. Этил-2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат

Смесь 3-(3-(5-(этоксикарбонил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (47 мг, 0,107 ммоль), пентан-3-амина (14 мкл, 0,117 ммоль), 50% ТЗР в EtOAc (95 мкл, 0,160 ммоль) и триэтиламина (45 мкл, 0,320 ммоль) в EtOAc (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. RM разделяли между водой и EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Затем объединенные органические слои концентрировали с получением 77 мг этил-2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,04 мин.; MS масса/заряд 510,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 4. 2-(3-(1-(2-Морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота

Смесь этил-2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (77 мг, 0,151 ммоль) и TMSOK (28 мг, 0,196 ммоль) перемешивали в сухом THF (1 мл) в течение ночи. RM концентрировали с получением 73 мг 2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты, которую применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 0,88 мин.; MS масса/заряд 482,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 5. (S)-Этил-3-метил-2-(2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноат

Смесь 2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (77 мг, 0,160 ммоль), (S)-этил-2-амино-3-метилбутаноат.HCl (29 мг, 0,160 ммоль), 50% ТЗР в EtOAc (143 мкл, 0,240 ммоль) и триэтиламина (67 мкл, 0,480 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи.

RM разбавляли с помощью воды и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный материал

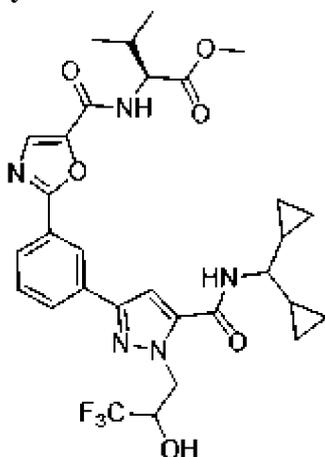
очищали с помощью препаративной HPLC (способ: низкий pH, 20-50% В) с получением 17 мг (16,6%) (S)-этил-3-метил-2-(2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)бутаноата.

LCMS Rt: 1,09 мин.; MS масса/заряд 609,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,64 (d, J=1,47 Гц, 1 H) 8,17 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,04 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,93-7,96 (m, 1 H) 7,63 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 4,83-4,87 (m, 2 H) 4,49-4,57 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 3,73-3,80 (m, 3 H) 3,18 (br s, 1 H) 2,84 (br s, 3 H) 2,33 (br d, J=6,60 Гц, 1 H) 1,64-1,77 (m, 2 H) 1,51-1,62 (m, 2 H) 1,08 (dd, J=6,85, 1,22 Гц, 6 H) 1,01 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

Примеры 6.1-6.5 получали способом, подобным способу для примера 6.0, путем замены с применением подходящих аминов и бромалкильных соединений.

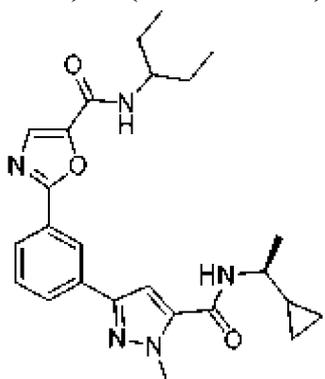
**Пример 6.1: (2S)-метил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,54 мин.; MS масса/заряд 618,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,77 (ddd, J=14,0, 3,6, 1,0 Гц, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,07 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,38-2,21 (m, J=6,7 Гц, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,21-1,09 (m, 2H), 1,05 (dd, J=9,5, 6,8 Гц, 6H), 0,67-0,53 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 2H), 0,39 (qt, J=5,5, 3,4 Гц, 4H).

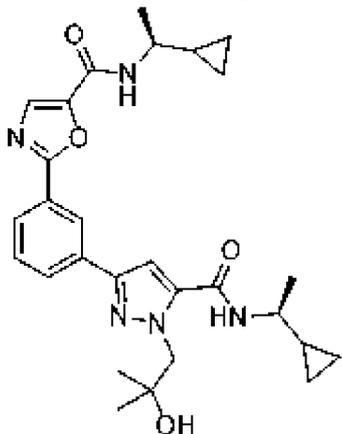
**Пример 6.2: (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,19 мин.; MS масса/заряд 450,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,49 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,99 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,02 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,67-0,59 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 1H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,38-0,31 (m, 1H).

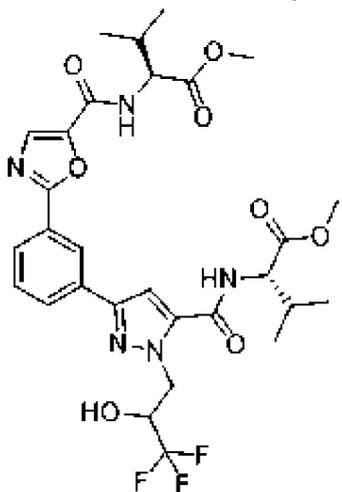
**Пример 6.3: N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 506,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,23 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,03-0,85 (m, 2H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,44-0,36 (m, 2H), 0,36-0,24 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 2H).

**Пример 6.5: (2S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



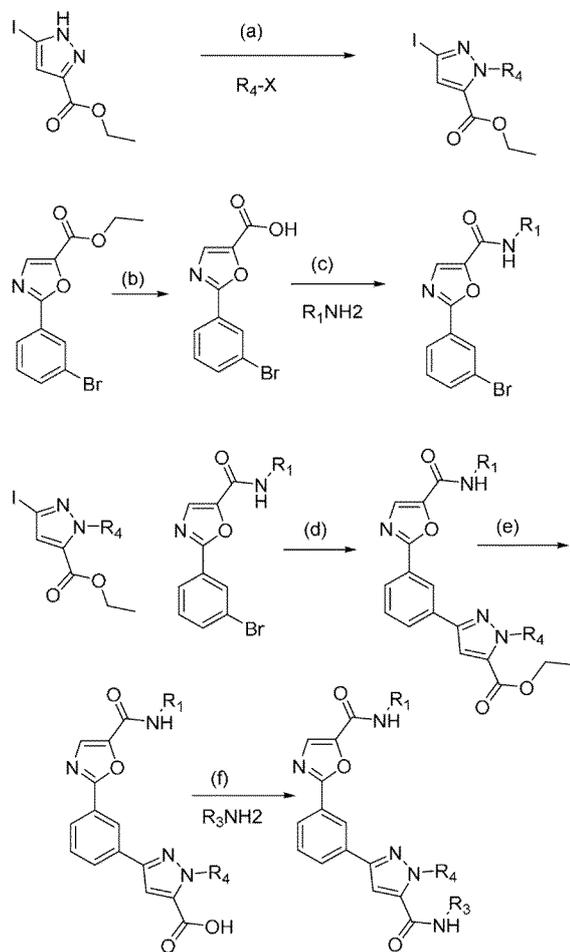
LCMS Rt: 1,26 мин.; MS масса/заряд 638,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,78 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m,

2H), 6,65 (s, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 3,69 (d, J=2,0 Гц, 6H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,7 Гц, 6H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 7 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 13.

### Схема 13



**Пример 7**

Стадия (a) предусматривает алкилирование подходящего пиразола с помощью галогеналкана ( $R_4-X$ ) в присутствии основания, такого как  $NEt_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF или DMF.

Стадия (b) предусматривает преобразование сложного этилового эфира в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (c) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) с карбоновой кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

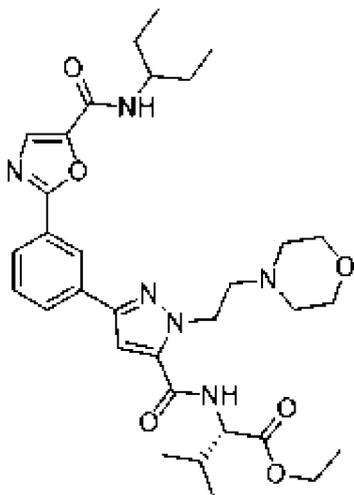
Стадия (d) предусматривает реакцию внедрения по связи С-Н оксазола в галогенароматическое соединение в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как  $Pd(OAc)_2$  или  $Pd_2(dba)_3$ , и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos или RuPhos, или

с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3, RuPhos-Pd-G1, G2, G3, в присутствии пивалевой кислоты и подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при нагревании в инертной атмосфере.

Стадия (e) предусматривает преобразование сложного этилового эфира в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

Стадия (f) предусматривает реакцию амина (R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или ruBOR.

**Пример 7.0: (S)-этил-3-метил-2-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бутаноат**



Стадия 1. Этил-5-йод-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат, этил-3-йод-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

В смесь 4-(2-хлорэтил)морфолин.HCl (1,04 г, 5,64 ммоль) и триэтиламина (786 мкл, 5,64 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли этил-5-йод-1H-пиразол-3-карбоксилат (500 мг, 1,879 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,84 г, 5,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 2 ч. Добавляли вторую порцию Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (612 мг, 1,879 ммоль) и RM подвергали микроволновому нагреванию при 110°C в течение 2 ч. RM фильтровали с удалением Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в виде твердого вещества с тщательным промыванием с помощью EtOAc. Органический фильтрат последовательно промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC: (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 459 мг этил-3-йод-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата.

LCMS Rt: 0,68 мин.; MS масса/заряд 380,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 2. 2-(3-Бромфенил)оксазол-5-карбоновая кислота

Смесь этил-2-(3-бромфенил)оксазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,675 ммоль) и TMSOK (144 мг, 1,013 ммоль) в THF (7 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота в

течение ночи. RM концентрировали с получением 251 мг 2-(3-бромфенил)оксазол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде для следующей реакции.

LCMS Rt: 1,21 мин.; MS масса/заряд 268,2 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 3. 2-(3-Бромфенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

Смесь 2-(3-бромфенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 0,933 ммоль), пентан-3-амина (120 мкл, 1,026 ммоль), 50% ТЗР EtOAc (833 мкл, 1,399 ммоль) и ТЕА (390 мкл, 2,80 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 72 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub>, солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 273 мг 2-(3-бромфенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде для следующей реакции.

LCMS Rt: 1,41 мин.; MS масса/заряд 339,3 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 4. Этил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

Смесь 2-(3-бромфенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (89 мг, 0,264 ммоль), XPhos-Pd-G2 (21 мг, 0,026 ммоль), XPhos (25 мг, 0,053 ммоль), гиподиборной кислоты (71 мг, 0,791 ммоль) и KOAc (78 мг, 0,791 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляли раствор этил-3-йод-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (100 мг, 0,264 ммоль) в этаноле (500 мкл), затем 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (396 мкл, 0,791 ммоль). Затем RM снова перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 6 ч. RM разделяли между EtOAc и водой. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через целит и концентрировали с получением 158 мг этил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата в виде желтого масла, которое применяли в неочищенном виде для следующей реакции.

LCMS Rt: 1,01 мин.; MS масса/заряд 510,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 5. 1-(2-Морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

Смесь этил-1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (158 мг, 0,310 ммоль) и TMSOK (119 мг, 0,465 ммоль) в сухом THF (3 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота 18 ч. RM концентрировали при пониженном давлении с получением 240 мг 1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде для следующей реакции.

LCMS Rt: 0,92 мин.; MS масса/заряд 482,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 6. (S)-Этил-3-метил-2-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-

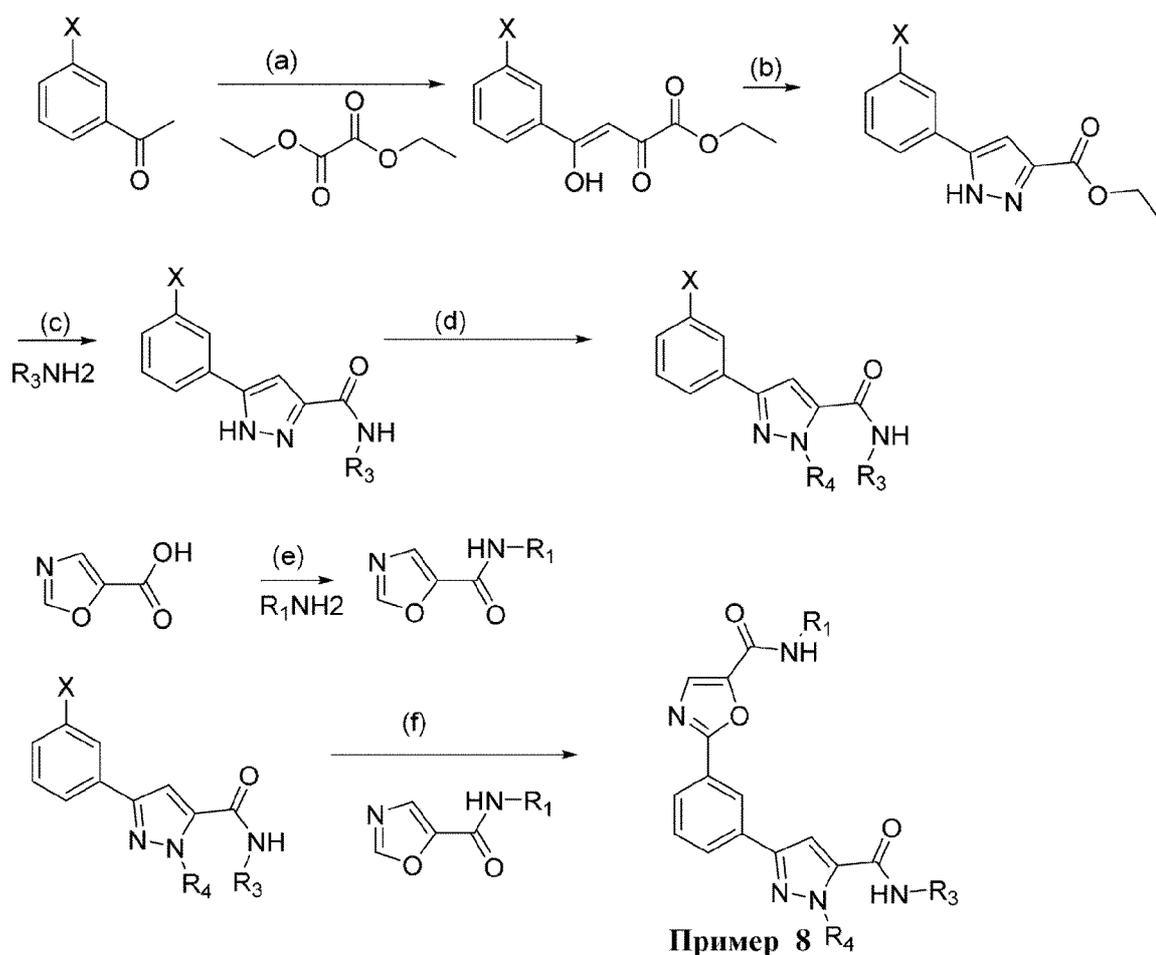
илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бутаноат

Смесь 1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (240 мг, 0,461 ммоль), (S)-этил-2-амино-3-метилбутаноат.HCl (74 мг, 0,507 ммоль), ТЗР (50% в EtOAc) (274 мкл, 0,461 ммоль) и триэтиламина (193 мкл, 1,383 ммоль) в EtOAc (5 мл) перемешивали при к. т. 18 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью способа препаративной HPLC: низкий pH, 20-50% B, с получением 24 мг (8,13%) (S)-этил-3-метил-2-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бутаноата в виде белого твердого вещества.

LCMS Rt: 1,07 мин.; MS масса/заряд 609,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Пример 8 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 14.

**Схема 14**



Стадия (a) предусматривает депротонирование с помощью основания, такого как этюксид натрия в этаноле, при низкой температуре с последующим добавлением диэтилоксалата.

Стадия (b) предусматривает образование пиразольного кольца путем обработки

этиленоилацетата с помощью гидрата гидразина и кислоты, такой как уксусная кислота.

Стадия (с) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) со сложным этиловым эфиром в подходящем растворителе, таком как THF, с подходящим основанием, таким как 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-а]пиримидин, с получением амида.

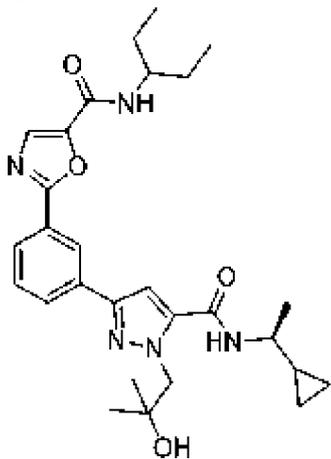
Стадия (d) предусматривает либо добавление к пиразолу алкилгалогенида ( $R_4-X$ ), либо раскрытие кольца подходящего эпоксида по механизму  $SN_2$  в присутствии основания, такого как  $NEt_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF или DMF.

Стадия (e) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как HATU, T3P или ruBOP.

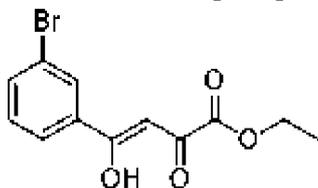
Стадия (f) предусматривает реакцию внедрения по связи C-H оксазола в галогенфенилпиразол в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как  $Pd(OAc)_2$  или  $Pd_2(dba)_3$ , и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos или RuPhos, или с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3, RuPhos-Pd-G1, G2, G3, в присутствии пивалевой кислоты и подходящего основания, такого как  $Cs_2CO_3$ , при нагревании в инертной атмосфере.

В качестве альтернативы стадию (f) можно осуществлять в отношении подходящего оксазола, замещенного сложным эфиром, который затем можно применять для получения требуемого конечного амида.

**Пример 8.0:** (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



(Z)-этил-4-(3-бромфенил)-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноат



В раствор 1-(3-бромфенил)этанона (1,00 г, 5,02 ммоль) в 20 мл EtOH добавляли по каплям раствор этоксида натрия (2,06 мл, 5,5 ммоль) (21% в EtOH) при 0°C, затем диэтилоксалат (0,81 г, 5,5 ммоль). RM перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc и обрабатывали с помощью насыщ. раствора NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением 1,2 г (80%) (Z)-этил-4-(3-бромфенил)-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноата.

LCMS Rt: 0,70 мин.; MS масса/заряд 300,6 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Этил-5-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

В раствор этил-4-(3-бромфенил)-2,4-диоксобутаноата (1,2 г, 4,01 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,221 г, 4,41 ммоль) и уксусную кислоту (0,253 мл, 4,41 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали 18 ч. Смесь концентрировали и остаток поглощали в DCM. Раствор промывали с помощью насыщ. бикарбоната натрия и воды, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением 1,04 г (88%) этил-5-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата.

LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 296,5 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 3. (S)-5-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид

Во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл добавляли этил-5-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,0 г, 3,39 ммоль), (S)-1-циклопропилэтанамин (1,083 мл, 10,16 ммоль), 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-a]пиримидин (0,118 г, 0,847 ммоль) и THF (3 мл). Смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового излучения в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением 0,81 г (71,5%) (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 335,7 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 4. (S)-3-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид, (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-карбоксамид

В раствор (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид в DMF (1 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (0,199 мл, 2,244 ммоль) и карбонат цезия (487 мг, 1,496 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением ((S)-3-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,57 мин.; MS масса/заряд 408,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 5. (S)-2-(3-(5-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

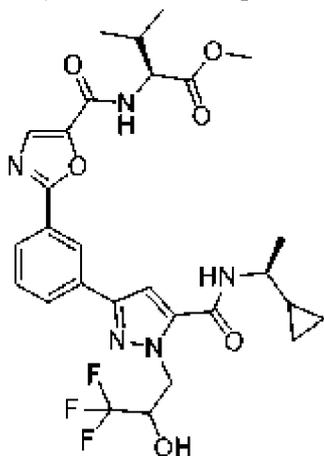
Пивалевую кислоту (10,05 мг, 0,098 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 мг, 0,738 ммоль) и RuPhos-Pd-G1 (8,97 мг, 0,012 ммоль) объединяли во флаконе в атмосфере азота. Добавляли раствор (S)-3-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (100 мг, 0,246 ммоль) в толуоле (1 мл), затем **промежуточное соединение 6** (90 мг, 0,492 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. при 110°C. Смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью способа 1 препаративной HPLC с получением 20,5 мг (16,4%) (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,51 мин.; MS масса/заряд 508,5 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,91 (tt, J=9,1, 5,0 Гц, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,64-0,53 (m, 1H), 0,53-0,44 (m, 1H), 0,39 (dq, J=9,7, 5,0 Гц, 1H), 0,29 (dq, J=9,4, 4,9 Гц, 1H).

Примеры 8.1 и 8.2 получали способом, подобным способу для примера 8.0, путем замены с применением подходящих аминов и галогеналкильных соединений.

**Пример 8.1(i) и 8.1(ii): (2S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат и (2S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Два изомера разделяли с помощью способа 5 SFC.

**Пример 8.1(i): (2S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат.** Быстрее элюируемый диастереомер согласно способу 5 SFC.

LCMS Rt: 1,26 мин.; MS масса/заряд 592,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,51 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,87-4,75 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,35 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,06-0,91 (m, 7H), 0,54-0,45 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,37-0,29 (m, 1H), 0,27-0,18 (m, 1H).

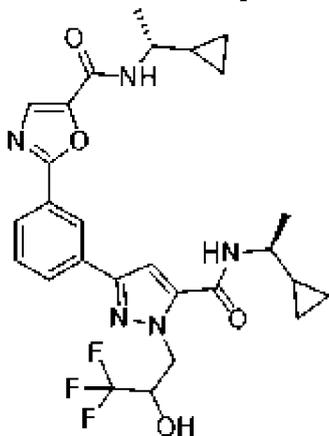
**Пример 8.1(ii): (2S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**

Позднее элюируемый диастереомер согласно способу 5 SFC.

LCMS Rt: 1,26 мин.; MS масса/заряд 592,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,55 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,51 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,89-4,75 (m, 2H), 4,62-4,48 (m, 1H), 4,35 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,05-0,92 (m, 7H), 0,53-0,45 (m, 1H), 0,45-0,36 (m, 1H), 0,36-0,29 (m, 1H), 0,28-0,20 (m, 1H).

**Пример 8.2: N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

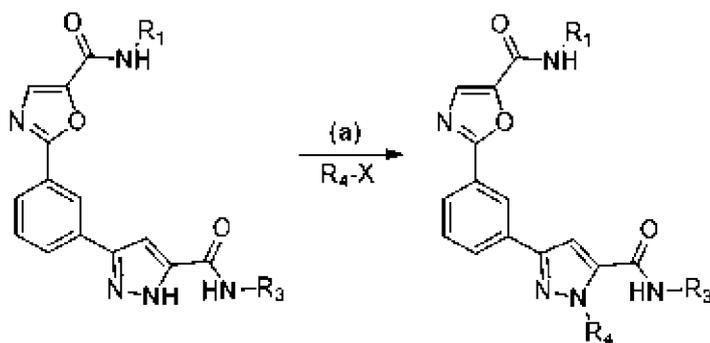


LCMS Rt: 1,25 мин.; MS масса/заряд 544,8 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,63 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,90-4,74 (m, 2H), 4,61-4,50 (m, 1H), 3,55-3,38 (m, 2H), 1,25 (dd, J=9,1, 6,8 Гц, 6H), 1,07-0,94 (m, 2H), 0,56-0,37 (m, 4H), 0,36-0,18 (m, 4H).

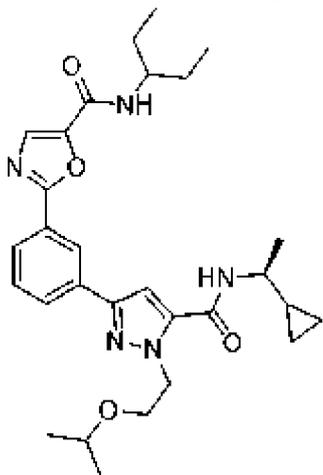
Пример 9 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 15.

**Схема 15**



Стадия (а) предусматривает либо добавление к пиразолу алкилгалогенида ( $R_4-X$ ), либо раскрытие кольца подходящего эпоксида по механизму  $S_N2$  в присутствии основания, такого как  $NEt_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF или DMF. В качестве альтернативы дополнительная стадия гидрогенизации, предусматривающая  $Pd(0)$  в растворителе, таком как метанол или этанол, для удаления бензильной защитной группы, может быть осуществлена для раскрытия связующего звена, несущего гидроксильную группу.

**Пример 9.0:** (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



Перемешиваемую суспензию (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (**примера 3.25**) (50 мг, 0,115 ммоль), 2-(2-хлорэтокси)пропана (24 мг, 0,196 ммоль) и  $K_2CO_3$  (32 мг, 0,23 ммоль) в DMF (0,574 мл) нагревали при  $90^\circ C$  в течение 42 ч. RM разбавляли смесью EtOAc:диэтиловый эфир 1:1 (70 мл) и промывали водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (5-60% EtOAc/гептан) с получением 22 мг (34,9%) (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

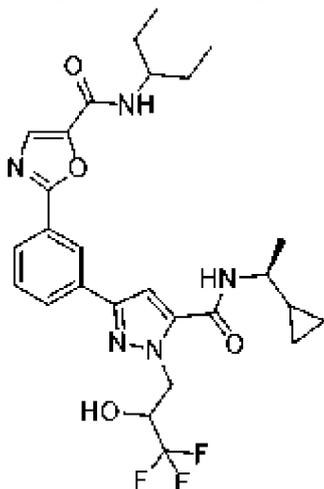
LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 522,4  $[M+H]^+$ , RXNMON\_Acidic.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49 (t,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,45 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,10 (dt,  $J=7,8, 1,2$  Гц, 1H), 7,99 (dt,  $J=7,8, 1,2$  Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,69 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,74 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H),

3,56-3,42 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 4H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,1 Гц, 6H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,53-0,44 (m, 1H), 0,44-0,36 (m, 1H), 0,33 (dq, J=9,4, 5,1 Гц, 1H), 0,23 (dq, J=9,2, 5,0 Гц, 1H).

Примеры 9.1-9.8 получали способом, подобным способу для примера 9.0, путем замены с применением подходящих аминов и бромалкильных соединений.

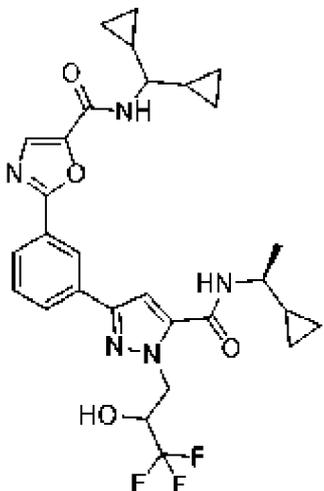
**Пример 9.1: 2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,28 мин.; MS масса/заряд 548,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

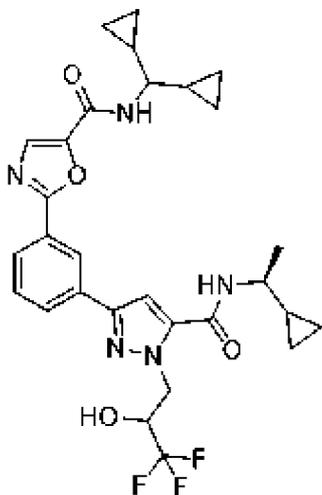
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60-8,54 (m, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,12 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,89-4,75 (m, 2H), 4,61-4,48 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,53-0,45 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,36-0,28 (m, 1H), 0,27-0,19 (m, 1H).

**Иллюстративное пиразольное связующее звено 9.2 (i) и 9.2 (ii): 2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид и 2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид**



**Пример 9.2 (i):**

**2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид**



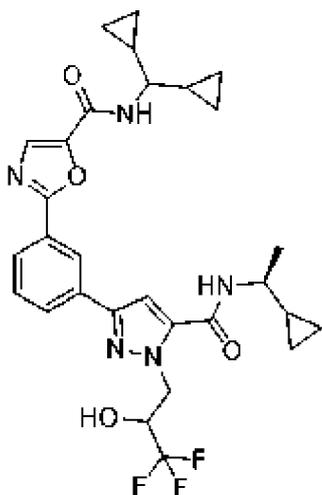
P1-1, быстрее элюируемый диастереомер согласно способу 6 SFC.

LCMS Rt: 1,31 мин.; MS масса/заряд 572,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,62 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,49 (h, J=6,7 Гц, 1H), 2,93 (q, J=8,5 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,17-1,07 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,59-0,44 (m, 3H), 0,44-0,30 (m, 6H), 0,30-0,18 (m, 3H).

**Пример 9.2 (ii):**

**2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид**

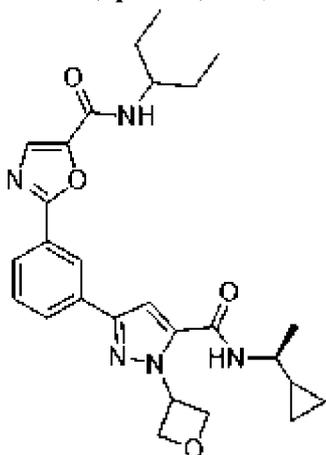


P1-2, медленнее элюируемый диастереомер согласно способу 6 SFC. (2-(3-(5-(((S)-1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,31 мин.; MS масса/заряд 572,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,50 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,62 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,88-4,75 (m, 2H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,48 (h, J=6,8 Гц, 1H), 2,93 (q, J=8,6 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,59-0,45 (m, 3H), 0,44-0,20 (m, 9H).

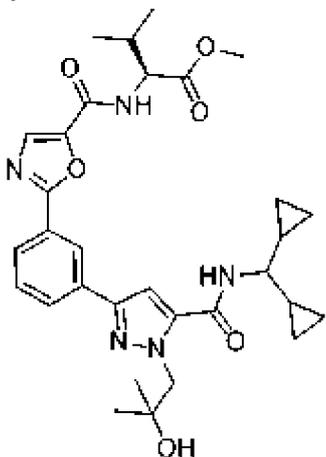
**Пример 9.3: (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 492,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (ddt, J=28,7, 7,8, 1,1 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,23-6,11 (m, 1H), 5,22 (t, J=6,5 Гц, 2H), 5,06 (td, J=7,2, 2,1 Гц, 2H), 3,91 (tt, J=9,1, 5,0 Гц, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 1,77-1,49 (m, 4H), 1,32 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,08-0,93 (m, 7H), 0,63-0,43 (m, 2H), 0,32 (ddq, J=42,6, 9,4, 5,0 Гц, 2H).

**Пример 9.4: (S)-метил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**

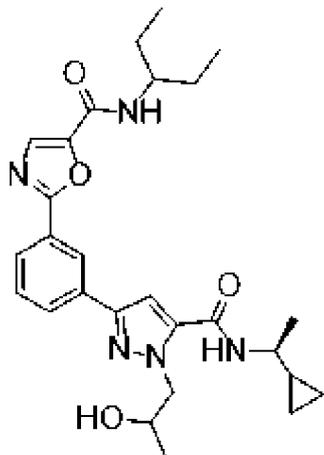


LCMS Rt: 1,45 мин.; MS масса/заряд 578,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,64 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,05 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,52 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,04 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,29 (hept, J=6,8 Гц, 1H), 1,25 (s, 6H),

1,12 (tdd, J=8,2, 4,9, 3,2 Гц, 2H), 1,05 (dd, J=9,5, 6,8 Гц, 6H), 0,65-0,52 (m, 2H), 0,51-0,42 (m, 2H), 0,38 (hept, J=3,9 Гц, 4H).

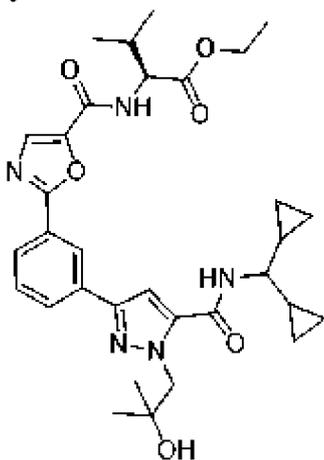
**Пример 9.5:** 2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 494,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,92 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,12 (qt, J=9,1, 4,5 Гц, 1H), 3,81 (tt, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 3,44-3,31 (m, 1H), 1,59 (dtd, J=14,9, 7,4, 5,1 Гц, 2H), 1,48 (ddd, J=13,9, 8,7, 7,4 Гц, 2H), 1,23 (dd, J=6,7, 3,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,48 (dt, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 0,43-0,36 (m, 1H), 0,34-0,26 (m, 1H), 0,19 (dt, J=9,5, 5,0 Гц, 1H).

**Пример 9.6:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



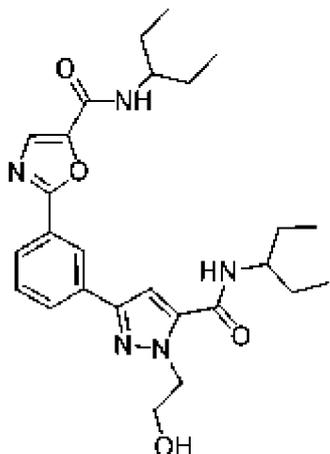
LCMS Rt: 1,51 мин.; MS масса/заряд 592,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Basic.

LCMS: MS масса/заряд 592 [M+1]<sup>+</sup>; HPLC пиковое значение Rt=1,51 минуты; чистота >95%; RXNMON\_Basic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,64 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,05 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (qq, J=7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,22 (m, J=6,8 Гц, 1H), 1,30 (t, J=7,1 Гц,

3H), 1,25 (s, 6H), 1,23-0,94 (m, 9H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,51-0,32 (m, 6H).

**Пример 9.7: 2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

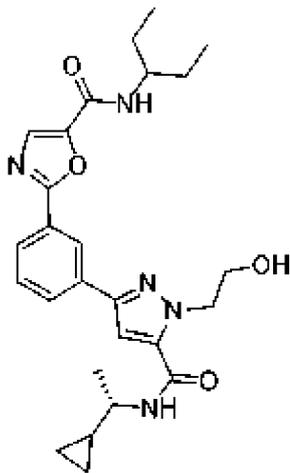


LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 482,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1 H) 8,12-8,27 (m, 1 H) 8,04 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,58-7,65 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 4,71 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 3,98 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 3,84-3,96 (m, 2 H) 1,65-1,78 (m, 4 H) 1,50-1,64 (m, 4 H) 1,00 (td, J=7,46, 2,93 Гц, 12 H)

**Пример 9.8:**

**(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

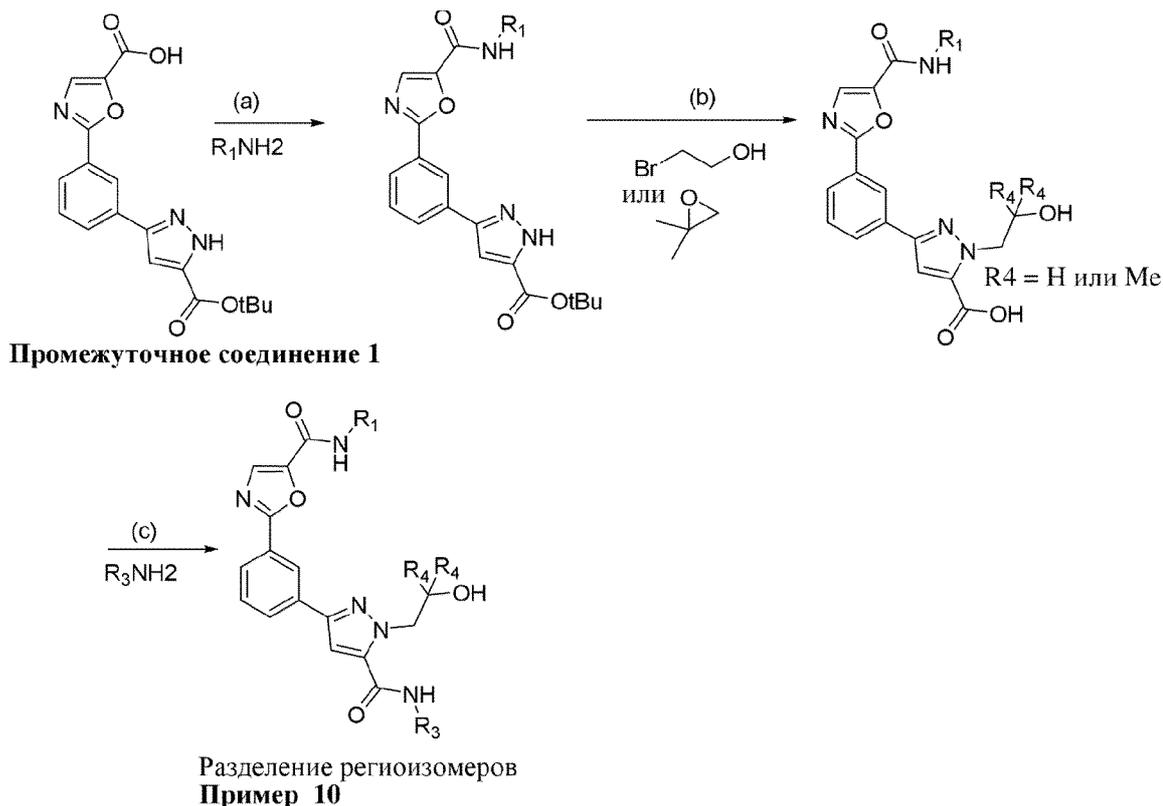


LCMS Rt: 1,32 мин.; MS масса/заряд 480,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,64 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,12-8,17 (m, 1 H) 7,99-8,04 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 4,68 (t, J=5,69 Гц, 2 H) 3,97 (t, J=5,62 Гц, 2 H) 3,87-3,94 (m, 1 H) 3,45-3,51 (m, 1 H) 1,64-1,75 (m, 2 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,33 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,01-1,07 (m, 1 H) 0,97 (t, J=7,40 Гц, 6 H) 0,55-0,61 (m, 1 H) 0,45-0,54 (m, 1 H) 0,36-0,44 (m, 1 H) 0,24-0,32 (m, 1 H).

Пример 10 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 16.

Схема 16

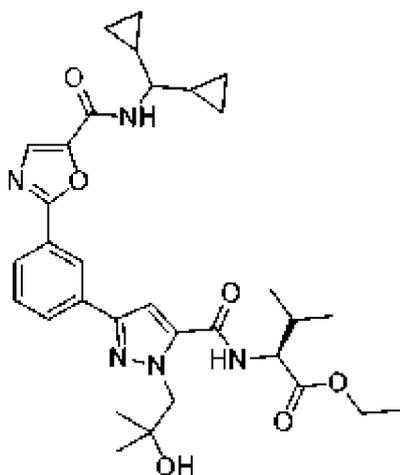


Стадия (а) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) с **промежуточным соединением 1** в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как HATU, T3P или рuBOP.

Стадия (b) предусматривает либо добавление к пиразолу алкилгалогенида ( $R_4-X$ ), либо раскрытие кольца подходящего эпоксида по механизму  $SN_2$  в присутствии основания, такого как  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  или  $K_2CO_3$ , в растворителе, таком как THF или DMF. Во время обеспечения проведения реакции по механизму  $SN_2$  с применением подходящей температуры и периода времени, с помощью основания также можно гидролизовать сложный трет-бутиловый эфир с получением свободной кислоты.

Стадия (d) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как HATU, T3P или рuBOP.

**Пример 10.0: (S)-этил-2-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Стадия 1: трет-бутил-5-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

В раствор 2-(3-(3-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (**промежуточного соединения 1**) (0,47 г, 1,32 ммоль) и гидрохлорида дициклопропилметанамина (0,215 г, 1,455 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (0,513 г, 3,97 ммоль) и HATU (0,553 г, 1,455 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью 1 М HCl, воды и солевого раствора. Органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением 0,47 г (79%) трет-бутил-5-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,04 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,71 (dd, J=19,3, 8,7 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19-7,97 (m, 2H), 7,92 (d, J=13,0 Гц, 1H), 7,67 (dt, J=23,6, 7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,92 (q, J=8,6 Гц, 1H), 1,56 (d, J=7,6 Гц, 9H), 1,16 (dt, J=14,6, 7,2 Гц, 2H), 0,54 (dt, J=8,4, 4,6 Гц, 2H), 0,38 (tq, J=10,9, 5,2 Гц, 4H), 0,31-0,20 (m, 2H).

LCMS: Rt 1,57 мин, MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 449,3, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

Стадия 2. 3-(3-(5-((Дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

В раствор трет-бутил-5-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 0,445 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 мг, 0,892 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (96 мг, 1,338 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли (pH 2) с помощью 1 М раствора HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Полученную 3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 465,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,91 (q, J=8,6 Гц, 1H), 1,87 (d, J=18,8 Гц, 1H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,11 (s,

6H), 0,60-0,49 (m, 2H), 0,42-0,34 (m, 4H), 0,30-0,20 (m, 2H).

Стадия 3. (S)-Этил-2-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат

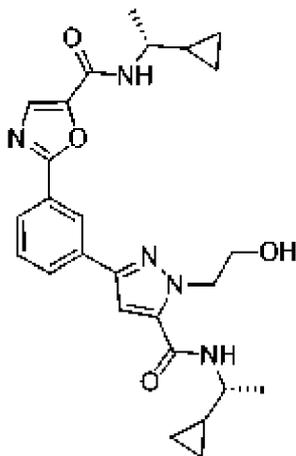
В раствор 3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (48 мг, 0,103 ммоль) в DMF добавляли гидрохлорид (S)-этил-2-амино-3-метилбутаноата (20,6 мг, 0,114 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (40 мг, 0,31 ммоль) и HATU (43 мг, 0,114 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x2). Экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/гептан) с получением 32 мг (выход 52%) (S)-этил-2-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата.

LCMS Rt: 1,60 мин.; MS масса/заряд 592,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,05 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,57 (dd, J=34,8, 13,7 Гц, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,23 (qd, J=7,1, 2,4 Гц, 2H), 2,99 (t, J=8,6 Гц, 1H), 2,37-2,21 (m, J=6,8 Гц, 1H), 1,34-1,28 (m, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,22-1,12 (m, 2H), 1,05 (dd, J=6,8, 3,5 Гц, 6H), 0,61 (tdd, J=7,9, 5,0, 3,4 Гц, 2H), 0,48 (ddd, J=8,1, 3,9, 2,8 Гц, 2H), 0,37 (dtt, J=10,6, 5,3, 2,7 Гц, 4H).

Примеры 10.1 и 10.2 получали способом, подобным способу для примера 10.0, путем замены с применением подходящих аминов и галогеналкильных соединений.

**Пример 10.1:** N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид

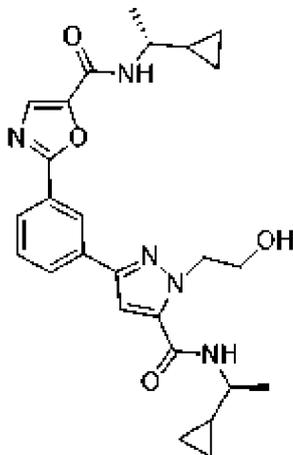


LCMS Rt: 0,64 мин.; MS масса/заряд 478,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,63 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,49 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 8,47 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,10 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H) 7,98 (dt, J=8,1, 1,3 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 4,61 (t, J=6,1 Гц, 2 H) 3,76 (t, J=6,0 Гц, 2 H) 3,38-3,54 (m, 2 H) 1,26 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,23 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 0,92-1,06 (m, 2 H) 0,45-

0,54 (m, 2 H) 0,38-0,46 (m, 2 H) 0,29-0,37 (m, 2 H) 0,24 (dq, J=11,9, 4,5 Гц, 2 H) 0,00-0,00 (m, 1 H).

**Пример 10.2:** **N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**

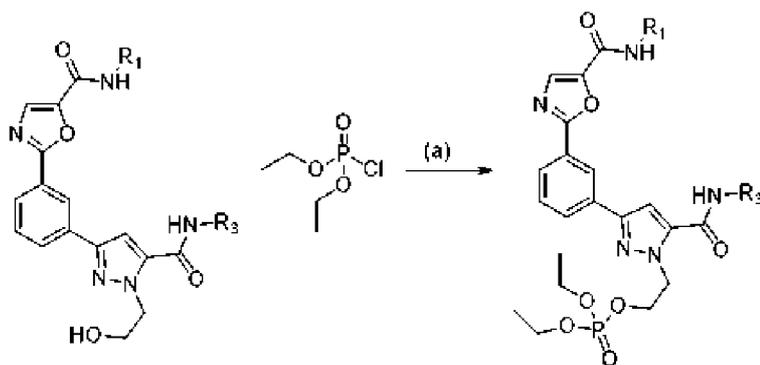


LCMS Rt: 1,08 мин.; MS масса/заряд 478,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,63 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,49 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 8,47 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,10 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H) 7,98 (dt, J=8,1, 1,3 Гц, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 4,78-5,04 (m, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 3,76 (t, J=6,0 Гц, 2 H) 3,45 (td, J=8,5, 6,8 Гц, 2 H) 1,25 ( кажущийся. dd, J=10,9, 6,7 Гц, 6 H) 0,94-1,07 (m, 2 H) 0,46-0,56 (m, 2 H) 0,38-0,45 (m, 2 H) 0,29-0,36 (m, 2 H) 0,20-0,28 (m, 2 H).

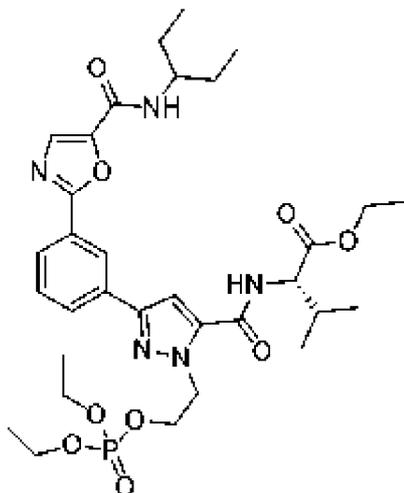
Пример 11.0 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 17.

**Схема 17**



Стадия (а) предусматривает фосфорилирование свободной гидроксильной группы в растворителе, таком как THF или DCM, с основанием, таким как DMAP, DIPEA или TEA.

**Пример 11.0:** **(S)-этил-2-(1-(2-((диэтоксифосфорил)окси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



Стадия 1. (S)-Этил-2-(1-(2-((диэтоксифосфорил)окси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат

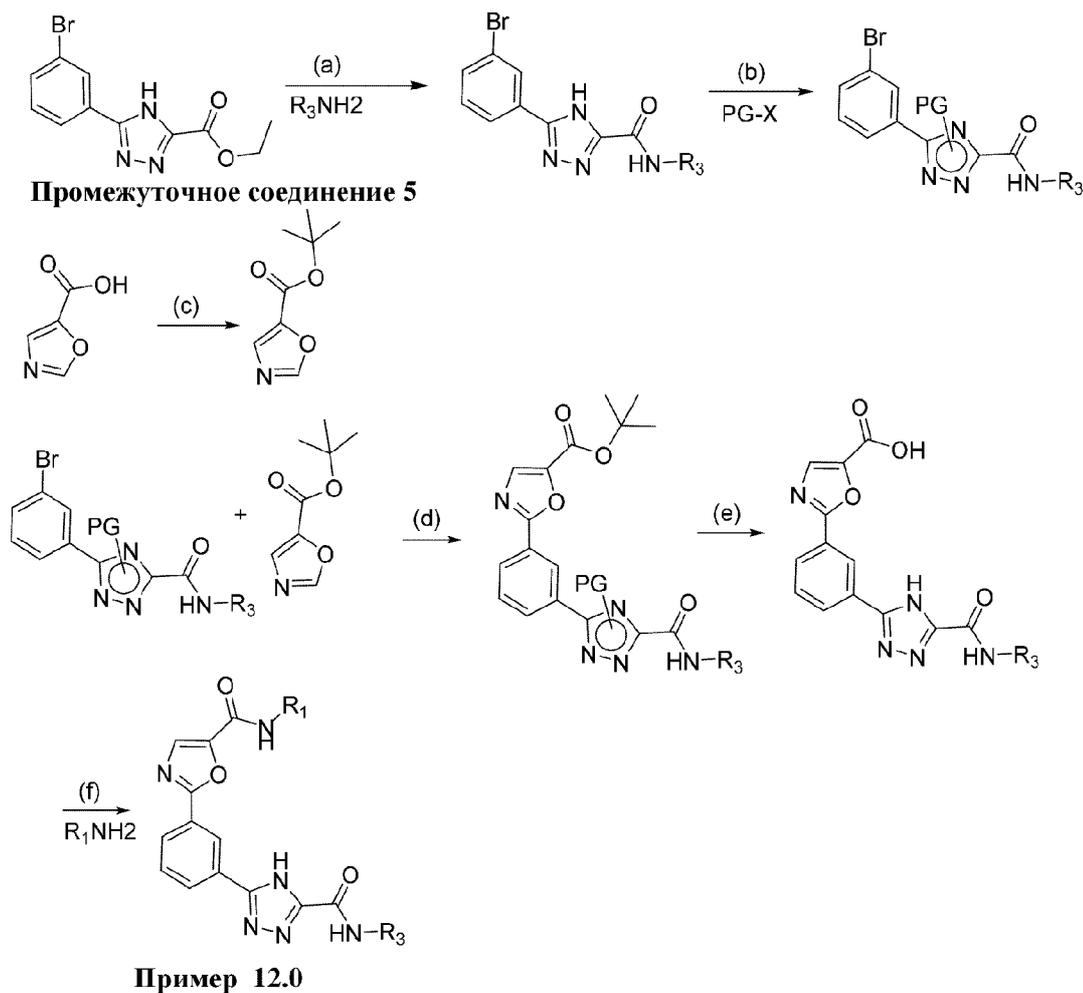
Перемешиваемый раствор (S)-этил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата (**примера 5.0**), 23 мг, 0,043 ммоль), TEA (14,9 мкл, 0,107 ммоль) и DMAP (каталитическое количество) в THF (0,43 мл) охлаждали на ледяной бане. К полученному добавляли диэтилфосфорохлоридат (10 мкл, 0,069 ммоль) и обеспечивали перемешивание RM при комнатной температуре в течение 96 ч. Добавляли дополнительные 2,5 экв. TEA (14,9 мкл, 0,107 ммоль) и 1,62 экв. диэтилфосфорохлоридата (10 мкл, 0,069 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 5 часов. RM разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали водой (1 мл). Органическую фазу отделяли и очищали с помощью способа 2 препаративной HPLC (модификатор: муравьиная кислота) с получением 14,4 мг (50%) (S)-этил-2-(1-(2-((диэтоксифосфорил)окси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата.

LCMS Rt: 1,27 мин.; MS масса/заряд 676,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,51 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,12 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,83 (t, J=5,0 Гц, 2H), 4,39-4,28 (m, 3H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 4H), 3,82-3,73 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 4H), 1,22 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,13 (t, J=7,1 Гц, 6H), 0,99 (dd, J=14,9, 6,8 Гц, 6H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H).

Пример 12 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 18.

## Схема 18



Стадия (а) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) с **промежуточным соединением 5** в подходящем растворителе, таком как THF, с подходящим основанием, таким как 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-а]пиримидин, с получением амида.

Стадия (b) предусматривает обеспечение защиты азота триазола с помощью подходящей защитной группы, такой как бензил или SEM-Cl, путем применения подходящего алкилгалогенида в присутствии основания, такого как NaH, NEt<sub>3</sub>, DIPEA, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Стадия (c) предусматривает образование сложного трет-бутилового эфира из карбоновой кислоты путем осуществления реакции с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как DIPEA или TEA, с помощью DMAP в растворителе, таком как THF или ацетонитрил.

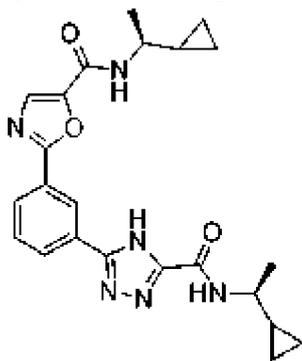
Стадия (d) предусматривает реакцию внедрения по связи C-H оксазола в бромфенилтриазол в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub> или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos, CatacXium A или RuPhos, или с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3,

RuPhos-Pd-G1,G2, G3, в присутствии пивалево́й кислоты и подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при нагревании в инертной атмосфере.

Стадия (е) предусматривает удаление кислото-неустойчивой защитной группы с высвобождением оксазолкарбоновой кислоты от сложного трет-бутилового эфира путем обработки с помощью кислоты, такой как HCl или TFA, в растворителе, таком как DCM или диоксан. В качестве альтернативы, если защитная группа представляет собой бензил, ее можно удалить путем обработки водородом в присутствии Pd(0) на чистом углероде в растворителе, таком как метанол, этанол или THF, с последующей обработкой кислотой с получением свободной карбоновой кислоты.

Стадия (f) предусматривает реакцию амина (R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как ТЗР или руВОР.

**Пример 12.0: N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



Стадия 1. трет-Бутил-оксазол-5-карбоксилат

В раствор оксазол-5-карбоновой кислоты (5 г, 44,2 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) с DMAP (0,540 г, 4,42 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (12,33 мл, 88 ммоль) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (20,53 мл, 88 ммоль). РМ перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. РМ концентрировали и очищали с помощью FCC (0-50% EtOAc/гептан) с получением 6,1 г (71,8%) трет-бутилоксазол-5-карбоксилата в виде бесцветного масла.

LCMS Rt: 1,11 мин.; MS масса/заряд 170,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,29-8,39 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 1,58 (s, 9 H).

Стадия 2. (S)-5-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл помещали этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (**промежуточное соединение 5**) (3,54 г, 11,95 ммоль) с (S)-1-циклопропилэтанаминном (3,5 мл, 32,8 ммоль) в THF (12 мл) с 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидином (0,333 г, 2,391 ммоль). РМ нагревали с помощью микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. РМ концентрировали и очищали с помощью FCC (0-10% MeOH/DCM) с получением 3,7 г (92%) (S)-5-(3-

бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамида в виде белой пены.

LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 336,9 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,27 (t, J=1,71 Гц, 1 H) 8,04 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,64 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,43 (t, J=7,89 Гц, 1 H) 3,45-3,50 (m, 1 H) 1,35 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,29 (br. s., 2 H) 1,02-1,12 (m, 1 H) 0,54-0,61 (m, 1 H) 0,46-0,53 (m, 1 H) 0,36-0,43 (m, 1 H) 0,25-0,33 (m, 1 H)

Стадия 3. (S)-5-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамид или (S)-3-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксоамид

В раствор (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамида (1,15 г, 3,43 ммоль) в THF (30 мл) добавляли SEMCl (0,852 мл, 4,80 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0,956 мл, 6,86 ммоль). RM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли и промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-50% EtOAc/гептан) с получением 1,3 г (81%) одного из двух возможных региоизомеров (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамида или (S)-3-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксоамида в виде бесцветного масла.

LCMS Rt: 1,82 мин.; MS масса/заряд 427,9 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>) δ ppm 8,33 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,10 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1 H) 7,59 (ddd, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1 H) 7,50 (br d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,38 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 6,01 (s, 2 H) 3,69-3,78 (m, 2 H) 3,47-3,58 (m, 1 H) 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 0,99-1,06 (m, 1 H) 0,93-0,98 (m, 2 H) 0,58-0,65 (m, 1 H) 0,49-0,58 (m, 1 H) 0,43 (td, J=9,5, 5,3 Гц, 1 H) 0,29-0,37 (m, 1 H) 0,00 (s, 9 H).

Стадия 4. (S)-трет-Бутил-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат или трет-бутил-(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилат

Суспензию (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамида (3,4 г, 7,30 ммоль), трет-бутилоксазол-5-карбоксилата (1,643 г, 8,25 ммоль) и карбоната цезия (5,95 г, 18,26 ммоль) в толуоле (12 мл) дегазировали и помещали в атмосферу азота. X-Phos-Pd-G3 (CAS № 1445085-55-1) (0,618 г, 0,730 ммоль) и пивалевую кислоту (0,424 мл, 3,65 ммоль) добавляли в смесь и реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 18 ч. Полученную суспензию фильтровали с промыванием с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (0-40% EtOAc/гептан) с получением 2,75 г (64,6%) (S)-трет-бутил-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата или трет-бутил-(S)-2-(3-(5-((1-

циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

LCMS Rt: 1,85 мин.; MS масса/заряд 554,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,13 (d, J=8,80 Гц, 1 H) 8,83 (t, J=1,53 Гц, 1 H) 8,35 (dt, J=8,04, 1,24 Гц, 1 H) 8,16-8,24 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,82 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 6,02 (s, 2 H) 3,74 (t, J=7,95 Гц, 2 H) 3,46 (td, J=8,68, 6,85 Гц, 1 H) 1,64 (s, 9 H) 1,35 (d, J=6,72 Гц, 2 H) 1,16-1,25 (m, 1 H) 0,93 (t, J=7,95 Гц, 2 H) 0,52-0,62 (m, 1 H) 0,42-0,51 (m, 1 H) 0,26-0,38 (m, 2 H) 0,00 (s, 9 H)

Стадия 3. (S)-2-(3-(3-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновая кислота

В раствор (S)-трет-бутил-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата и трет-бутил-(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксилата (2,75 г, 4,97 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TFA (10 мл, 130 ммоль). RM перемешивали в течение 48 ч. и концентрировали. Добавляли EtOAc и воду при перемешивании, и органическую фазу отделяли и промывали водой (3x). Концентрирование органической фазы обеспечивало получение 2,16 г (S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,13 мин.; MS масса/заряд 368,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 6. N-((S)-1-Циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид

В суспензию (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоновой кислоты (210 мг, 0,372 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли (S)-1-циклопропилэтанамин (0,069 мл, 0,743 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0,259 мл, 1,858 ммоль), затем ТЗР (50% в EtOAc) (0,285 мл, 0,483 ммоль). RM подвергали воздействию ультразвука, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. RM разбавляли с помощью воды, EtOAc и 10% лимонной кислоты. Органическую фазу промывали последовательно водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-6% MeOH в DCM) с получением 78 мг N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид в виде белого хлопьевидного твердого вещества.

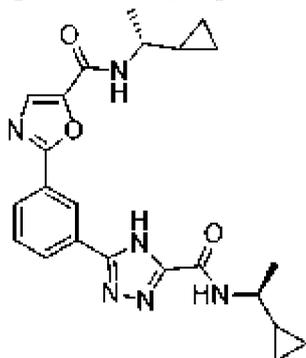
LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 435,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 15,13 (br s, 1 H) 8,89 (br s, 1 H) 8,75-8,86 (m, 1 H) 8,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 8,18-8,32 (m, 2 H) 7,90-7,98 (m, 1 H) 7,63-7,79 (m, 1 H) 3,35-3,53 (m, 2 H) 1,24-1,32 (m, 5 H) 1,07-1,18 (m, 1 H) 0,97-1,07 (m, 1 H) 0,45-0,54 (m, 2 H) 0,38-0,45 (m, 1 H) 0,19-0,34 (m, 4 H).

**Примеры 12.1-12.17** получали способом, подобным способу для **примера 12.0**,

путем замены с применением подходящих коммерчески доступных аминов.

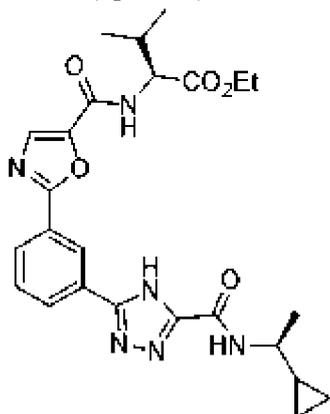
**Пример 12.1: N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триazol-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 435,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,85-8,97 (m, 1 H) 8,75-8,84 (m, 1 H) 8,60-8,71 (m, 1 H) 8,16-8,29 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 7,66-7,79 (m, 1 H) 3,35-3,49 (m, 2 H) 1,23-1,31 (m, 6 H) 1,15 (br dd, J=11,7, 7,7 Гц, 1 H) 0,96-1,07 (m, 1 H) 0,45-0,55 (m, 2 H) 0,37-0,45 (m, 2 H) 0,27-0,36 (m, 2 H) 0,20-0,27 (m, 2 H).

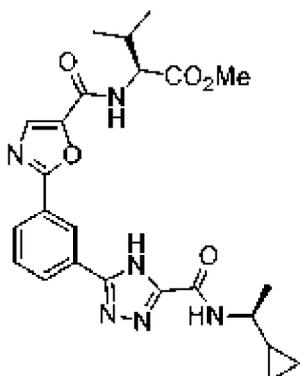
**Пример 12.2: (S)-этил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триazol-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 495,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,87-8,90 (m, 1 H) 8,24-8,30 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,69 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 4,50 (d, J=6,97 Гц, 1 H) 4,19-4,28 (m, 2 H) 3,48-3,55 (m, 1 H) 2,26-2,36 (m, 1 H) 1,36 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,30 (t, J=7,15 Гц, 4 H) 1,06 (dd, J=8,68, 6,85 Гц, 7 H) 0,55-0,63 (m, 1 H) 0,47-0,54 (m, 1 H) 0,38-0,45 (m, 1 H) 0,27-0,34 (m, 1 H)

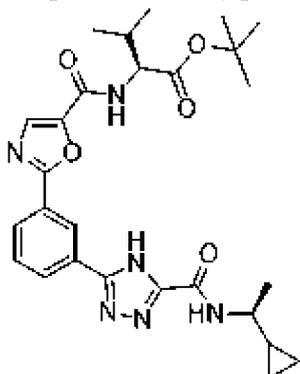
**Пример 12.3: (S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триazol-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 481,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (t, J=7,33 Гц, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,71 Гц, 1 H) 4,53 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,72 (s, 1 H) 3,49-3,54 (m, 1 H) 2,26-2,36 (m, 1 H) 1,36 (d, J=6,69 Гц, 3 H) 1,02-1,11 (m, 7 H) 0,89-0,97 (m, 2 H) 0,54-0,63 (m, 1 H) 0,47-0,53 (m, 1 H) 0,38-0,46 (m, 1 H) 0,26-0,35 (m, 1 H)

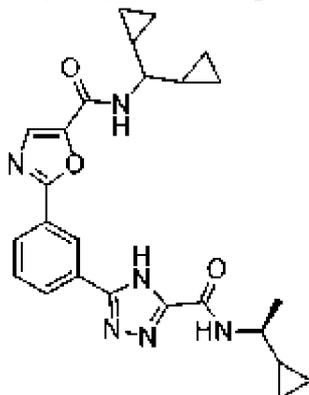
**Пример 12.4:** (S)-трет-бутил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,54 мин.; MS масса/заряд 523,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (t, J=8,93 Гц, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,89 Гц, 1 H) 4,39 (d, J=6,72 Гц, 1 H) 3,48-3,55 (m, 1 H) 2,22-2,34 (m, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 1,37 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 1,10-1,13 (m, 1 H) 1,06 (dd, J=6,79, 4,95 Гц, 6 H) 0,91-0,97 (m, 1 H) 0,56-0,63 (m, 1 H) 0,47-0,54 (m, 1 H) 0,37-0,45 (m, 1 H) 0,26-0,35 (m, 1 H)

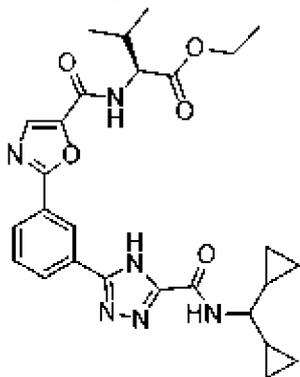
**Пример 12.5:** (S)-2-(3-(5-(((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 461,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1 H) 8,30 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,26 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,89 Гц, 1 H) 3,48-3,55 (m, 1 H) 3,01 (t, J=8,62 Гц, 1 H) 1,37 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,13-1,23 (m, 2 H) 1,03-1,12 (m, 1 H) 0,56-0,65 (m, 3 H) 0,35-0,54 (m, 8 H) 0,27-0,34 (m, 1 H)

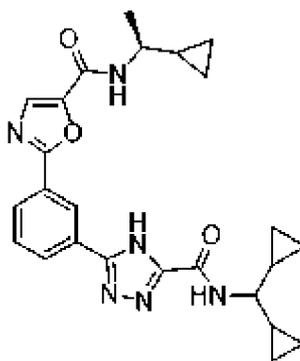
**Пример 12.6:** (S)-этил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 0,91 мин.; MS масса/заряд 521,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1 H) 8,28 (br t, J=8,1 Гц, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 4,50 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 4,24 (qd, J=7,1, 3,4 Гц, 2 H) 3,05 (t, J=8,4 Гц, 1 H) 2,24-2,37 (m, 1 H) 1,27-1,34 (m, 6 H) 1,13-1,22 (m, 2 H) 1,06 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 6 H) 0,56-0,65 (m, 2 H) 0,38-0,51 (m, 6 H).

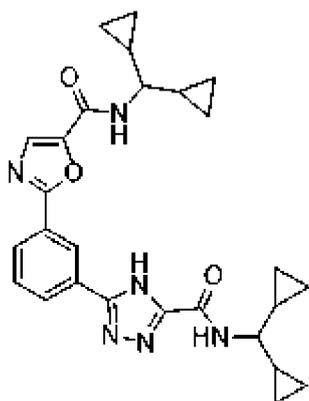
**Пример 12.7:** (S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 0,76 мин.; MS масса/заряд 461,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1 H) 8,22-8,34 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 3,48-3,53 (m, 1 H) 3,05 (t, J=8,4 Гц, 1 H) 1,36 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,14-1,26 (m, 3 H) 1,02-1,12 (m, 1 H) 0,55-0,66 (m, 3 H) 0,43-0,54 (m, 3 H) 0,38-0,42 (m, 5 H) 0,26-0,33 (m, 1 H).

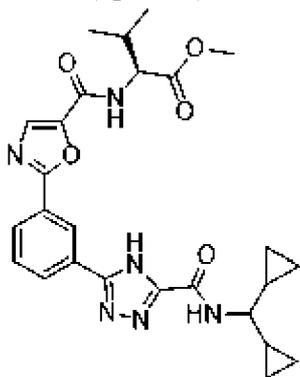
**Пример 12.8:** N-(дициклопропилметил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 0,88 мин.; MS масса/заряд 487,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1 H) 8,24-8,31 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,68-7,73 (m, 1 H) 3,06 (t, J=8,4 Гц, 1 H) 3,00 (t, J=8,6 Гц, 1 H) 1,13-1,23 (m, 4 H) 0,57-0,65 (m, 4 H) 0,43-0,51 (m, 4 H) 0,32-0,43 (m, 8 H).

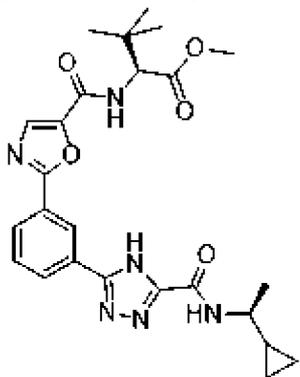
**Пример 12.9: (S)-метил-2-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,42 мин.; MS масса/заряд 507,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (br s, 1 H) 8,24-8,35 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,71 (br t, J=7,8 Гц, 1 H) 4,53 (d, J=7,1 Гц, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,05 (t, J=8,5 Гц, 1 H) 2,31 (dq, J=13,7, 6,8 Гц, 1 H) 1,14-1,23 (m, 2 H) 1,05 (dd, J=9,8, 6,8 Гц, 6 H) 0,58-0,64 (m, 2 H) 0,38-0,50 (m, 6 H).

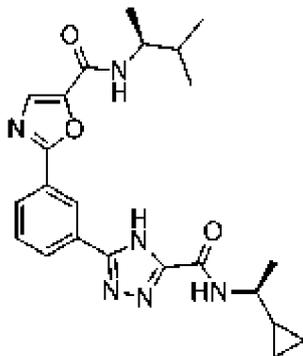
**Пример 12.10: (S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноат**



LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 495,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (br s, 1 H) 8,28 (br t, J=7,4 Гц, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 7,71 (br t, J=7,8 Гц, 1 H) 4,64 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,51 (br d, J=8,4 Гц, 1 H) 1,32-1,45 (m, 3 H) 1,11 (s, 9 H) 0,92-1,00 (m, 1 H) 0,55-0,64 (m, 1 H) 0,55-0,64 (m, 1 H) 0,51 (br dd, J=8,0, 4,5 Гц, 1 H) 0,38-0,46 (m, 1 H) 0,24-0,36 (m, 1 H).

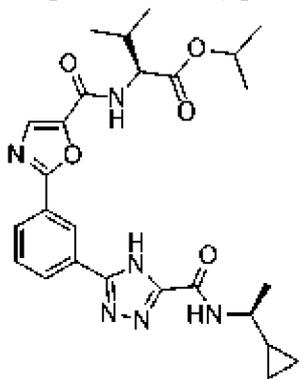
**Пример 12.11:** (2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,38 мин.; MS масса/заряд 437,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,21-8,33 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 3,95 (quin, J=6,9 Гц, 1 H) 3,49-3,56 (m, 1 H) 1,77-1,92 (m, 1 H) 1,37 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,03-1,15 (m, 1 H) 1,00 (dd, J=6,8, 2,3 Гц, 6 H) 0,95 (dd, J=6,7, 4,9 Гц, 1 H) 0,54-0,63 (m, 1 H) 0,47-0,54 (m, 1 H) 0,41 (dt, J=9,7, 4,6 Гц, 1 H) 0,26-0,33 (m, 1 H).

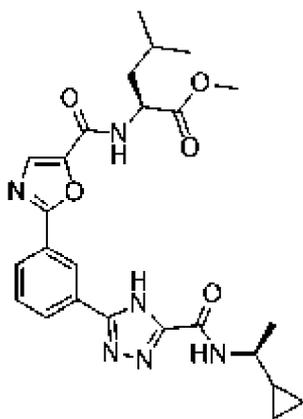
**Пример 12.12:** ((S)-изопропил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,49 мин.; MS масса/заряд 509,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (br t, J=9,2 Гц, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 5,07 (quin, J=6,2 Гц, 1 H) 4,45 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 3,50 (dd, J=8,7, 6,8 Гц, 1 H) 2,23-2,36 (m, 1 H) 1,37 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,29 (dd, J=6,2, 4,0 Гц, 7 H) 1,09-1,13 (m, 1 H) 1,06 (t, J=7,2 Гц, 7 H) 0,54-0,63 (m, 1 H) 0,46-0,54 (m, 1 H) 0,36-0,46 (m, 1 H) 0,31 (dt, J=9,5, 4,6 Гц, 1 H).

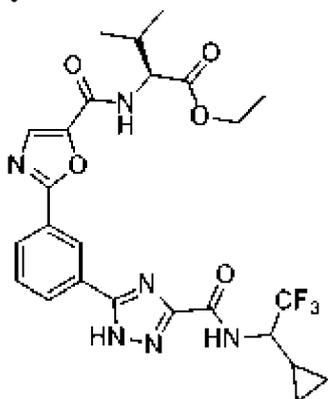
**Пример 12.13:** ((S)-метил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-4-метилпентаноат



LCMS Rt: 1,41 мин.; MS масса/заряд 495,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (t, J=8,31 Гц, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 4,70-4,75 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,49-3,55 (m, 1 H) 1,81-1,89 (m, 1 H) 1,72-1,80 (m, 2 H) 1,37 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,05-1,13 (m, 1 H) 1,00 (dd, J=11,74, 6,11 Гц, 7 H) 0,55-0,63 (m, 1 H) 0,47-0,55 (m, 1 H) 0,37-0,45 (m, 1 H) 0,26-0,34 (m, 1 H)

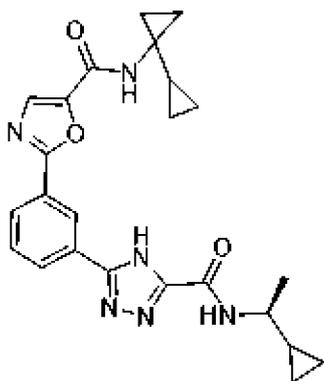
**Пример 12.14:** ((2S)-этил-2-(2-(3-(3-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат



LCMS Rt: 1,48 мин.; MS масса/заряд 549,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,51 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,24 (qd, J=7,1, 3,7 Гц, 2H), 4,09 (dd, J=9,8, 7,5 Гц, 1H), 2,31 (h, J=6,8 Гц, 1H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (dd, J=8,5, 6,8 Гц, 6H), 0,80 (ddd, J=8,2, 6,1, 3,9 Гц, 1H), 0,64 (dt, J=9,5, 4,6 Гц, 2H), 0,46-0,38 (m, 1H).

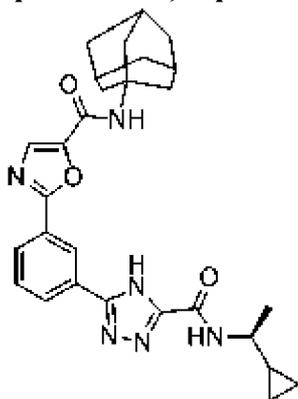
**Пример 12.15:** ((S)-N-([1,1'-би(циклопропан)]-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,32 мин.; MS масса/заряд 447,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,85-8,89 (m, 1 H) 8,23-8,29 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,69 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 2,58 (d, J=14,43 Гц, 1 H) 2,41 (d, J=14,55 Гц, 1 H) 1,44-1,54 (m, 1 H) 1,37 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,21-1,32 (m, 1 H) 1,04-1,15 (m, 1 H) 0,79-0,85 (m, 1 H) 0,27-0,74 (m, 10 H) 0,14-0,21 (m, 1 H)

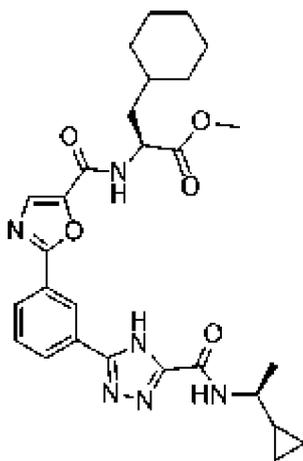
**Пример 12.1816: (S)-N-(адамантан-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,61 мин.; MS масса/заряд 501,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,85-8,88 (m, 1 H) 8,22-8,29 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,64-7,72 (m, 1 H) 3,48-3,53 (m, 1 H) 2,19-2,23 (m, 6 H) 2,10-2,16 (m, 3 H) 1,76-1,80 (m, 6 H) 1,37 (d, J=6,85 Гц, 3 H) 1,03-1,12 (m, 1 H) 0,56-0,63 (m, 1 H) 0,48-0,55 (m, 1 H) 0,38-0,44 (m, 1 H) 0,23-0,36 (m, 1 H).

**Пример 12.17: (S)-метил-3-циклогексил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноат**

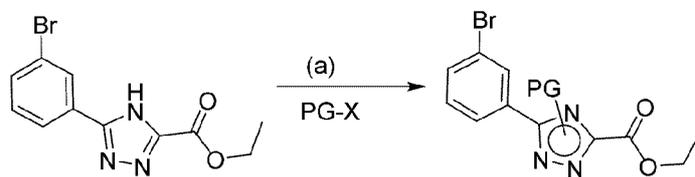
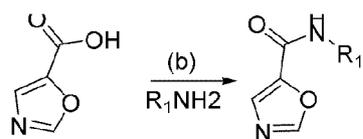


LCMS Rt: 1,56 мин.; MS масса/заряд 535,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

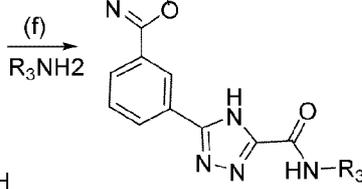
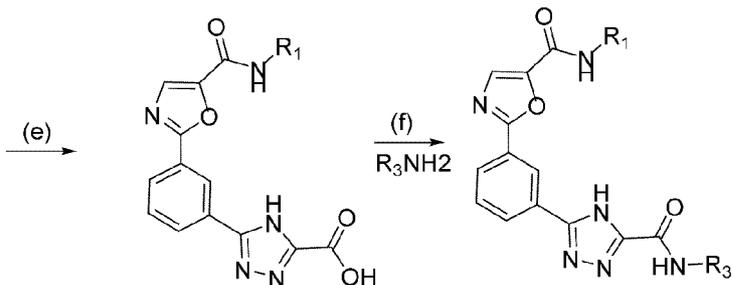
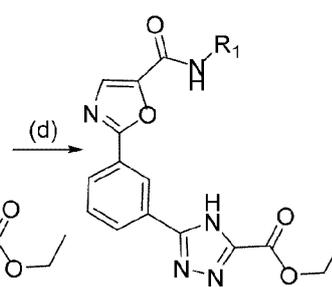
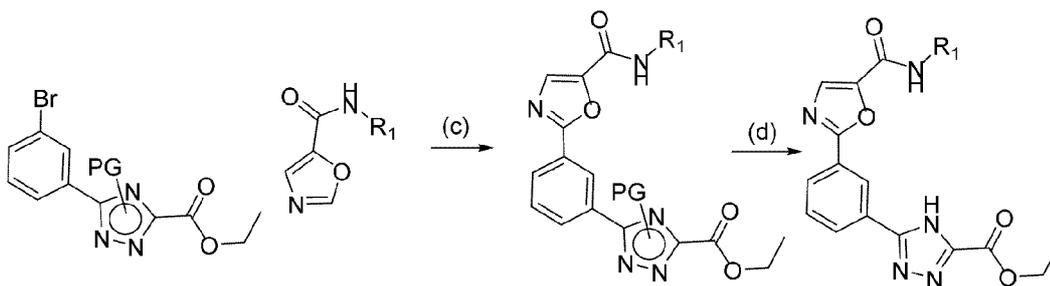
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (t, J=8,38 Гц, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,89 Гц, 1 H) 4,72-4,78 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 1,63-1,87 (m, 8 H) 1,36 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,21-1,33 (m, 5 H) 1,02-1,11 (m, 2 H) 0,57-0,63 (m, 1 H) 0,48-0,55 (m, 1 H) 0,38-0,46 (m, 1 H) 0,26-0,35 (m, 1 H)

Пример 13 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 19.

### Схема 19



### Промежуточное соединение 5



### Пример 13

Стадия (а) предусматривает введение защитной группы для азота триазола в этил-5-(3-бромфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилате, **промежуточном соединении 5**, с помощью подходящей защитной группы, такой как бензил или SEM-Cl, путем применения подходящего алкилгалогенида в присутствии основания, такого как NaH, NEt<sub>3</sub>, DIPEA или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Стадия (b) предусматривает реакцию амина (R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>) с карбоновой кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как T<sub>3</sub>P, NATU, TBTU или ruBOP.

Стадия (c) предусматривает реакцию внедрения по связи C-H оксазола в бромфенилтриазол в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub> или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos, CatacXium A или RuPhos, или с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3, RuPhos-Pd-G1, G2, G3, в присутствии пивалевой кислоты и подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при нагревании в инертной атмосфере.

Стадия (d) предусматривает удаление кислото-неустойчивой защитной группы путем обработки с помощью кислоты, такой как HCl или TFA, в растворителе, таком как DCM или диоксан, или, в качестве альтернативы, если защитная группа представляет собой бензил, ее можно удалить путем обработки водородом в присутствии Pd(0) на чистом углероде в растворителе, таком как метанол, этанол или THF.

Стадия (e) предусматривает преобразование сложного эфира в карбоновую кислоту с применением подходящего основания, такого как NaOH, KOH или KOTMS, в растворителе, таком как THF, метанол или вода.

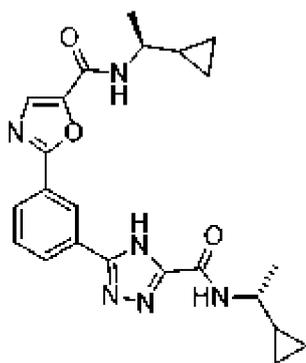
Стадия (f) предусматривает реакцию амина (R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как T<sub>3</sub>P или ruBOP.

В качестве альтернативы реакцию сочетания по связи C-H можно осуществлять без применения защитной группы при азоте триазола; однако выход может быть снижен.

В качестве альтернативы сложный этиловый эфир при триазоле можно непосредственно преобразовывать в амид с применением амина R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> в подходящем растворителе, таком как THF, с основанием, таким как 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1H-пиримидо[1,2-а]пиримидин.

В качестве альтернативы порядок, в котором осуществляют реакции для удаления защитной группы и синтеза с образованием триазоламида, может быть изменен.

**Пример 13.0:** N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид



Стадия 1. Этил-1-бензил-5-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат, этил-1-бензил-3-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

В раствор этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (**промежуточного соединения 5**) (4,14 г, 13,98 ммоль) в 100 мл THF добавляли NEt<sub>3</sub> (3,90 мл, 28,0 ммоль), затем бензилбромид (1,995 мл, 16,78 ммоль). RM перемешивали 48 ч. при комнатной температуре. Добавляли дополнительные 1,5 мл бензилбромида и еще 2 мл NEt<sub>3</sub>, и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. при комнатной температуре, и затем перемешивали при 50°C в течение 24 ч. RM разбавляли с помощью воды и EtOAc. Органическую фазу промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в гептане) с получением 4,08 г смеси бензилированных региоизомеров.

LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 387,9 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar.

Стадия 2. (S)-N-(1-Циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид

В раствор оксазол-5-карбоновой кислоты (3,65 г, 32,3 ммоль) в 50 мл DMF добавляли (S)-1-циклопропилэтанамин (3,14 мл, 33,9 ммоль), NEt<sub>3</sub> (13,50 мл, 97 ммоль) и HATU (13,50 г, 35,5 ммоль). RM перемешивали в течение 96 ч. и затем разбавляли с помощью EtOAc. RM промывали 3x водой, затем соевым раствором и затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением 3,03 г, (52%) (S)-N-(1-циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид в виде коричневого твердого вещества.

LCMS Rt: 0,82 мин.; MS масса/заряд 181,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,46-8,56 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 3,33-3,44 (m, 1 H) 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 0,89-1,07 (m, 1 H) 0,42-0,52 (m, 1 H) 0,34-0,42 (m, 1 H) 0,23-0,30 (m, 1 H) 0,15-0,23 (m, 1 H)

Стадия 3. (S)-Этил-1-бензил-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат, (S)-метил-1-бензил-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

В атмосфере азота (S)-N-(1-циклопропилэтил)оксазол-5-карбоксамид (2,094 г, 11,62 ммоль), этил-1-бензил-3-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат (4,08 г, 10,56 ммоль), триметилуксусную кислоту (0,490 мл, 4,23 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,60 г, 26,4 ммоль) объединяли в 20 мл толуола. Добавляли X-Phos-Pd-G3 (CAS № 1445085-55-1) (0,536 г, 0,634 ммоль) и RM нагревали до 105°C в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение RM до

комнатной температуры и затем фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOAc и MeOH. Неочищенную смесь концентрировали и затем очищали с помощью FCC (20-70% EtOAc в гептанах) с получением смеси сложных этилового и метилового эфиров (незначительная переэтерификация возникала во время фильтрации с метанолом), а также смеси региоизомеров, содержащих бензильную защитную группу, которую переносили далее без дополнительной очистки.

LCMS Rt: 1,57 мин.; MS масса/заряд 472,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar (сложный метиловый эфир).

LCMS Rt: 1,64 мин.; MS масса/заряд 486,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic\_NonPolar (сложный этиловый эфир).

Стадия 4. (S)-Метил-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

Раствор (S)-метил-1-бензил-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (2 г, 4,24 ммоль) в 80 мл метанола с хлористоводородной кислотой, 37% (объем: 0,1 мл) энергично перемешивали с Pd-C (10%, влажный) (0,451 г, 0,424 ммоль) в атмосфере газообразного H<sub>2</sub> в течение 96 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и добавляли твердый бикарбонат натрия. Смесь фильтровали через целит и очищали с помощью FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением 1,34 г (83%) (S)-метил 3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата.

LCMS Rt: 1,16 мин.; MS масса/заряд 382,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,87 (s, 1 H) 8,31 (d, J=7,9 Гц, 1 H) 8,24 (br d, J=7,9 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,71 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 3,47-3,54 (m, 1 H) 1,36 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,07 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 0,56-0,64 (m, 1 H) 0,47-0,55 (m, 1 H) 0,39 (dt, J=9,8, 4,6 Гц, 1 H) 0,25-0,34 (m, 1 H).

Стадия 5. (S)-3-(3-(5-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоновая кислота

В раствор (S)-метил-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (1,34 г, 3,51 ммоль) в 30 мл THF (объем: 30 мл) при комнатной температуре добавляли KOTMS (0,541 г, 4,22 ммоль). RM перемешивали в течение 20 ч. RM концентрировали с помощью роторного испарителя и затем высушивали под вакуумом до постоянного веса с получением количественного выхода (S)-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата калия в виде свободно плавающего желтого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде в следующей реакции.

LCMS Rt: 1,06 мин.; MS масса/заряд 368,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 6. N-((S)-1-Циклопропилэтил)-2-(3-(5-((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид

В суспензию (S)-3-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата калия (120 мг, 0,242 ммоль) в 2 мл EtOAc добавляли (R)-1-

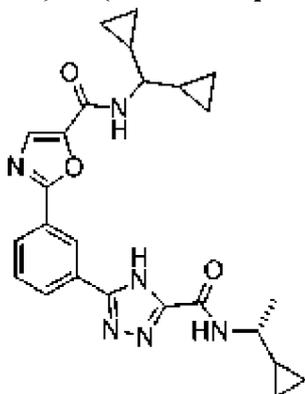
циклопропилэтанамин (41,2 мг, 0,484 ммоль), NEt<sub>3</sub> (0,135 мл, 0,968 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc) (0,214 мл, 0,363 ммоль). RM перемешивали при комнатной температуре в течение 8 дней. RM разбавляли с помощью воды, 10% лимонной кислоты и DCM. Органическую фазу концентрировали и затем очищали с помощью FCC (0-10% MeOH в DCM) с получением 79 мг (72%) N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 435,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1 H) 8,28 (br dd, J=13,6, 7,7 Гц, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,9 Гц, 1 H) 3,48-3,54 (m, 2 H) 1,33-1,41 (m, 6 H) 0,98-1,13 (m, 3 H) 0,55-0,64 (m, 2 H) 0,46-0,55 (m, 2 H) 0,36-0,45 (m, 3 H) 0,30 (tt, J=9,3, 4,6 Гц, 2 H) 0,14-0,24 (m, 1 H).

**Примеры 13.1-13.7** получали способом, подобным способу для **примера 13.0**, путем замены с применением подходящих коммерчески доступных аминов.

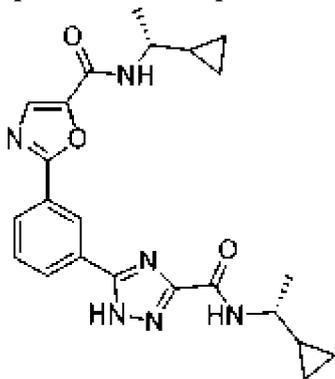
**Пример 13.1: (R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,41 мин.; MS масса/заряд 461,1 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,85-8,94 (m, 1 H) 8,28-8,34 (m, 1 H) 8,21-8,28 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,66-7,75 (m, 1 H) 3,48-3,57 (m, 1 H) 3,01 (t, J=8,6 Гц, 1 H) 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 1,12-1,23 (m, 3 H) 1,03-1,12 (m, 1 H) 0,56-0,66 (m, 3 H) 0,34-0,56 (m, 9 H) 0,24-0,33 (m, 1 H).

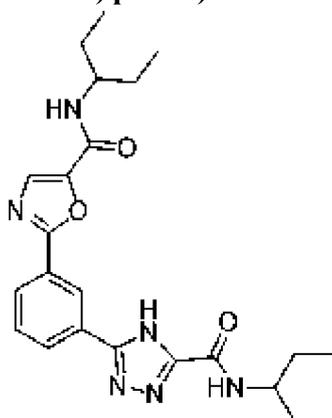
**Пример 13.2: N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 0,96 мин.; MS масса/заряд 435,4 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 15,13 (br s, 1 H) 8,83-8,97 (br. s, 1 H) 8,81 (t, J=1,53 Гц, 1 H) 8,66 (d, J=8,31 Гц, 1 H) 8,21-8,28 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,74 (br t, J=7,70 Гц, 1 H) 3,35-3,50 (m, 2 H) 1,22-1,31 (m, 6 H) 1,09-1,17 (m, 1 H) 0,98-1,05 (m, 1 H) 0,46-0,53 (m, 2 H) 0,37-0,44 (m, 2 H) 0,28-0,34 (m, 2 H) 0,20-0,27 (m, 2 H).

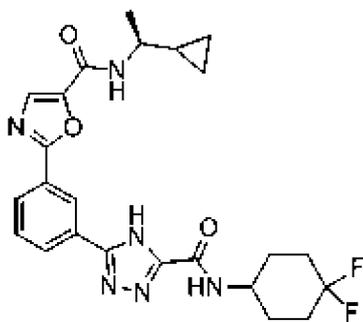
**Пример 13.3: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,35 мин.; MS масса/заряд 439,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 15,11 (br s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,80 Гц, 1 H) 8,20-8,29 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,74 (br t, J=7,82 Гц, 1 H) 3,79 (dt, J=8,68, 4,22 Гц, 2 H) 1,52-1,65 (m, 6 H) 1,50 (br d, J=8,31 Гц, 2 H) 0,88 (q, J=3,42 Гц, 12 H)

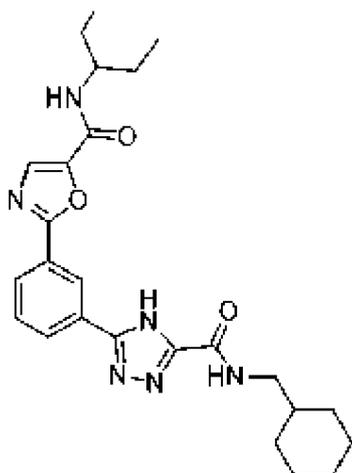
**Пример 13.4: (S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,33 мин.; MS масса/заряд 485,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

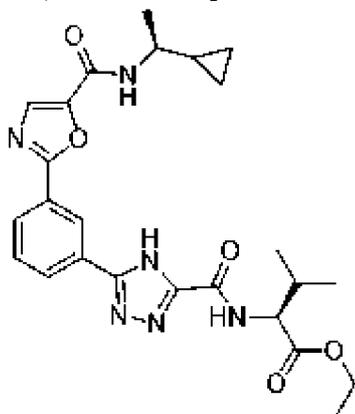
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,29 (br d, J=7,7 Гц, 1 H) 8,25 (br d, J=7,5 Гц, 1 H) 7,84 (d, J=0,6 Гц, 1 H) 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 5,20 (br d, J=16,1 Гц, 1 H) 4,16-4,25 (m, 1 H) 4,08 (br t, J=10,5 Гц, 1 H) 3,49-3,54 (m, 1 H) 2,39-2,50 (m, 1 H) 2,34 (br d, J=4,2 Гц, 1 H) 2,19-2,32 (m, 1 H) 2,09-2,19 (m, 1 H) 2,01-2,09 (m, 2 H) 1,89-1,99 (m, 2 H) 1,77-1,87 (m, 1 H) 1,36 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 1,00-1,12 (m, 1 H) 0,55-0,64 (m, 1 H) 0,46-0,55 (m, 1 H) 0,36-0,44 (m, 1 H) 0,24-0,34 (m, 1 H).

**Пример 13.5: 2-(3-(5-((циклогексилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,44 мин.; MS масса/заряд 465,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv01.

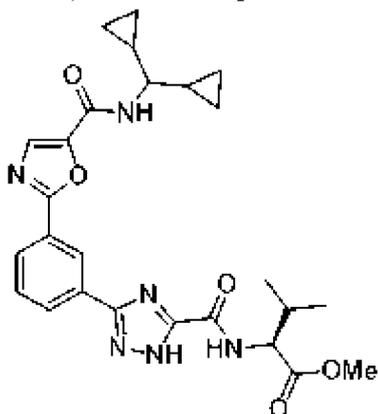
**Пример 13.6: (S)-этил-2-(5-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 495,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,87 (s, 1 H) 8,33 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,21 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,85 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 7,64 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 6,56 (br d, J=7,34 Гц, 1 H) 4,81 (dd, J=9,05, 4,89 Гц, 1 H) 4,30 (br dd, J=7,09, 3,18 Гц, 2 H) 3,56-3,69 (m, 1 H) 2,32-2,47 (m, 1 H) 1,39 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 1,35 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 1,08 (t, J=6,11 Гц, 6 H) 0,99-1,04 (m, 1 H) 0,53-0,65 (m, 2 H) 0,48 (dq, J=9,54, 4,81 Гц, 1 H) 0,35 (dq, J=9,23, 4,50 Гц, 1 H)

**Пример 13.7: (S)-метил-2-(3-(3-(5-(((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноат**

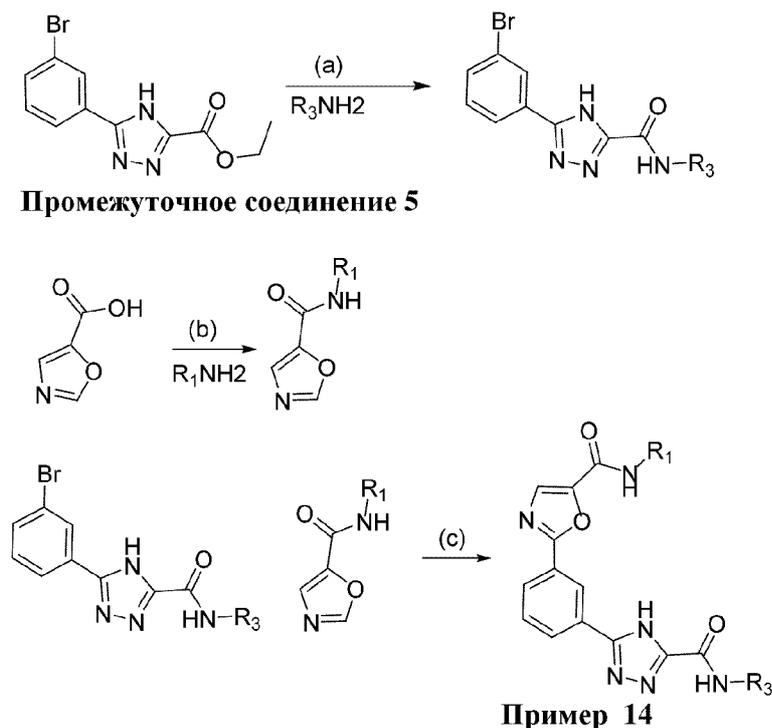


LCMS Rt: 1,43 мин.; MS масса/заряд 507,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,79 (s, 1 H) 8,75 (d, J=8,7 Гц, 1 H) 8,24 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 8,15 (br s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,66 (br s, 1 H) 4,40 (dd, J=8,4, 6,7 Гц, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 2,92 (q, J=8,6 Гц, 1 H) 2,24 (br d, J=6,5 Гц, 1 H) 1,07-1,18 (m, 3 H) 0,96 (t, J=6,2 Гц, 6 H) 0,79-0,88 (m, 1 H) 0,48-0,58 (m, 2 H) 0,32-0,44 (m, 4 H) 0,22-0,30 (m, 2 H).

Пример 14 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 20.

### Схема 20

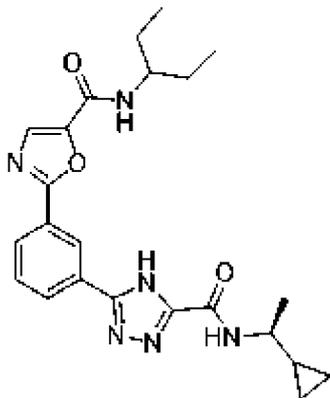


Стадия (а) предусматривает реакцию амина ( $R_3NH_2$ ) с этил-5-(3-бромфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатом, **промежуточным соединением 5**, в подходящем растворителе, таком как THF, с подходящим основанием, таким как 2,3,4,6,7,8-гексагидро-1Н-пиримидо[1,2-а]пиримидин, с получением амида.

Стадия (b) предусматривает реакцию амина ( $R_1NH_2$ ) со свободной кислотой в подходящем растворителе, таком как DMF или этилацетат, с подходящим основанием, таким как диизопропилэтиламин или триэтиламин, и реагентом для реакции амидного сочетания, таким как HATU, TBTU, T3P или ruBOP.

Стадия (с) предусматривает реакцию внедрения по связи С-Н оксазола в бромфенилтриазол в подходящем растворителе, таком как DME, DMA, DMF, THF или толуол, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(OAc)<sub>2</sub> или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, и лиганда, такого как Xphos, Sphos, су-JohnPhos, CatacXium A или RuPhos, или с применением коммерчески доступных предварительно составленных катализаторов, представляющих собой аддукт палладия и лиганда, таких как Xphos-Pd-G1, G2 или G3, RuPhos-Pd-G1, G2, G3, в присутствии пивалевой кислоты и/или CuI и подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при нагревании в инертной атмосфере.

**Пример 14.0: (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



Стадия 1. (S)-5-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл помещали этил-5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (**промежуточное соединение 5**) (3,54 г, 11,95 ммоль) с (S)-1-циклопропилэтанамин (3,5 мл, 32,8 ммоль) в THF (12 мл) с 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидином (0,333 г, 2,391 ммоль). RM нагревали с помощью микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. RM концентрировали и очищали с помощью FCC (0-10% MeOH/DCM) с получением 3,7 г (92%) (S)-5-(3-бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид в виде белой пены.

LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 336,9 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,27 (t, J=1,71 Гц, 1 H) 8,04 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,64 (d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,43 (t, J=7,89 Гц, 1 H) 3,45-3,50 (m, 1 H) 1,35 (d, J=6,72 Гц, 3 H) 1,29 (br. s., 2 H) 1,02-1,12 (m, 1 H) 0,54-0,61 (m, 1 H) 0,46-0,53 (m, 1 H) 0,36-0,43 (m, 1 H) 0,25-0,33 (m, 1 H)

Стадия 2. N-(Пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

Раствор оксазол-5-карбоновой кислоты (3 г, 26,5 ммоль) в сухом DMF (30 мл) обрабатывали с помощью триэтиламина (8,88 мл, 63,7 ммоль), НАТУ (12,11 г, 31,8 ммоль) и затем пентан-3-амина (6,18 мл, 53,1 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и EtOAc и водный слой дважды экстрагировали с помощью смеси EtOAc:гептан 4:1. Органические слои объединяли, промывали водой (3x) и солевым раствором (1x) и затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc в гептане) с получением 0,8 г N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,5 Гц, 6H).

Стадия 3. (S)-2-(3-(5-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

(S)-5-(3-Бромфенил)-N-(1-циклопропилэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (60 мг, 0,179 ммоль), N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (45,7 мг, 0,251 ммоль), CuI (40,9

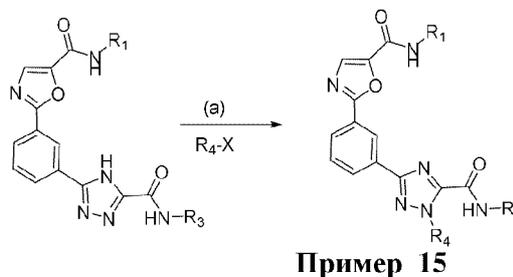
мг, 0,215 ммоль) и  $K_2CO_3$  (49,5 мг, 0,358 ммоль) суспендировали в 1 мл DMF. Добавляли ацетат Pd (8,04 мг, 0,036 ммоль) и реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения в течение 30 мин. при  $150^\circ C$ . Добавляли EtOAc и насыщ.  $NH_4Cl$ , и органическую фазу промывали водой, затем соевым раствором, и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Неочищенный материал очищали с помощью способа 2 препаративной HPLC (низкий pH) с получением 4 мг (S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамида.

LCMS Rt: 1,39 мин.; MS масса/заряд 437,4  $[M+H]^+$ , RXNMON\_Acidic.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,88 (br. s., 1 H) 8,22-8,31 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,65-7,73 (m, 1 H) 3,85-3,96 (m, 1 H) 1,64-1,74 (m, 2 H) 1,53-1,63 (m, 2 H) 1,36 (d,  $J=6,72$  Гц, 3 H) 1,29 (s, 4 H) 0,94-1,00 (m, 6 H) 0,82-0,91 (m, 1 H) 0,55-0,62 (m, 1 H) 0,47-0,54 (m, 1 H) 0,38-0,45 (m, 1 H) 0,27-0,33 (m, 1 H)

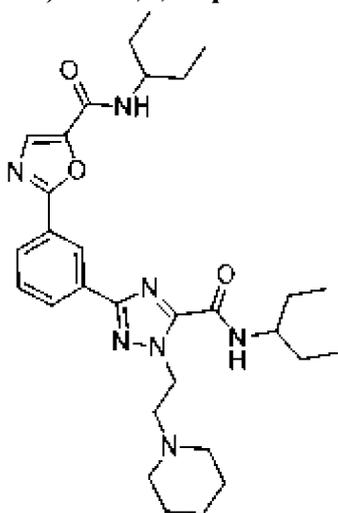
Пример 15 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 21.

### Схема 21



Стадия (a) предусматривает алкилирование азота триазола с помощью подходящего алкилгалогенида в присутствии основания, такого как LiHMDS или NaH, с последующим отделением требуемого изомера с помощью хроматографии.

**Пример 15.0: N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



Раствор N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамида (**примера 13.3**) (400 мг, 0,912 ммоль) в DMF (3 мл) охлаждали до  $0^\circ C$  в атмосфере азота. Добавляли по каплям 1 M LiHMDS (2,189 мл, 2,189

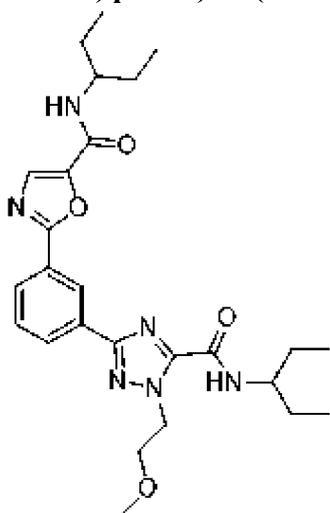
ммоль), затем раствор 1-(2-бромэтил)пиперидина (299 мг, 1,095 ммоль) в DMF (1 мл). Обеспечивали нагревание RM до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. RM выливали в ледяную воду (50 мл) и полученный осадок собирали путем фильтрования. Желтовато-коричневое твердое вещество растворяли в DCM (50 мл), промывали солевым раствором (20 мл), и пропускали через картридж для разделения фаз, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 470 мг желтой пены. Неочищенный материал очищали с помощью FCC (0-100% EtOAc/изогексан) с получением N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид (270 мг, выход 51,2%) в виде белой пены.

LCMS Rt: 3,58 мин.; MS масса/заряд 550,5 [M+H]<sup>+</sup>; 8minLowpHv01.

<sup>1</sup>H ЯМР (AVW14528): NMR1 (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (tt, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 4,78 (t, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,41-2,31 (m, 4H), 1,66-1,28 (m, 14H), 0,90 (t, 6H), 0,88 (t, 6H).

Примеры от 15.1 до триазольного связующего звена 15.1211 получали способом, подобным способу для примера 15.0, путем замены 1-(2-бромэтил)пиперидина на подходящий бромид и замены N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид на подходящий триазол.

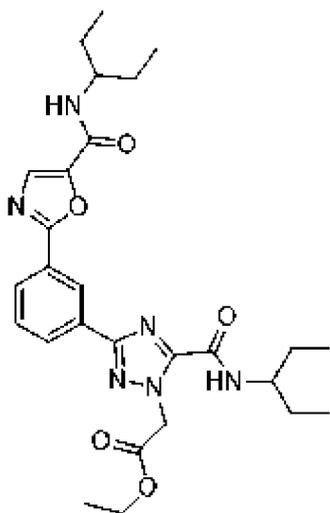
**Пример 15.1: 2-(3-(1-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,53 мин.; MS масса/заряд 497,5 [M+H]<sup>+</sup>; 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82-8,86 (m, 1 H) 8,27-8,31 (m, 1 H) 8,16 (dd, J=7,83, 1,26 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,24-7,29 (m, 1 H) 6,11 (br d, J=9,35 Гц, 1 H) 4,98 (t, J=5,56 Гц, 2 H) 4,01-4,11 (m, 1 H) 3,92-4,00 (m, 1 H) 3,90 (t, J=5,56 Гц, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 1,66-1,80 (m, 4 H) 1,58 (dt, J=14,34, 7,36 Гц, 4 H) 1,01 (td, J=7,33, 3,03 Гц, 12 H)

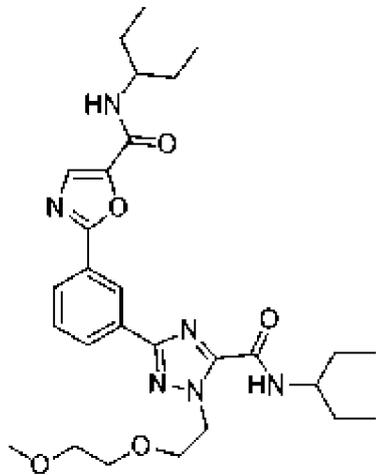
**Пример 15.2: этил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат**



LCMS Rt: 1,57 мин.; MS масса/заряд 525,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,27 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,20 (br d, J=9,54 Гц, 1 H) 6,09 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 4,28 (q, J=7,09 Гц, 2 H) 3,99-4,13 (m, 1 H) 3,87-3,98 (m, 1 H) 1,66-1,78 (m, 4 H) 1,57 (dt, J=14,31, 7,27 Гц, 4 H) 1,31 (t, J=7,09 Гц, 3 H) 1,00 (q, J=7,34 Гц, 12 H)

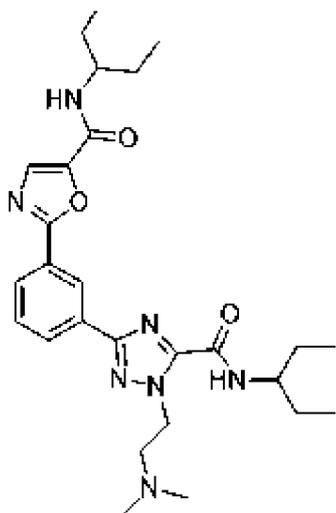
**Пример 15.3: 2-(3-(4-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,70, MS масса/заряд 581,8 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

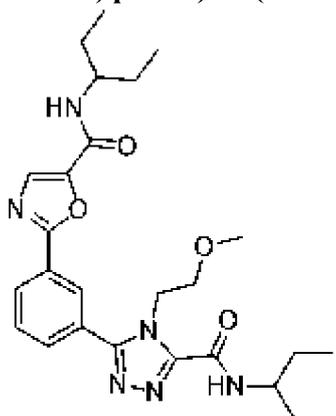
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83 (s, 1 H) 8,28 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,25-7,30 (m, 1 H) 6,10 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 4,96-5,02 (m, 2 H) 4,00-4,11 (m, 3 H) 3,89-3,99 (m, 1 H) 3,64-3,69 (m, 2 H) 3,51 (t, J=4,52 Гц, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 1,67-1,80 (m, 4 H) 1,58 (dt, J=14,31, 7,27 Гц, 4 H) 1,01 (td, J=7,21, 3,67 Гц, 12 H)

**Пример 15.4: 2-(3-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,16 мин.; MS масса/заряд 510,6 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

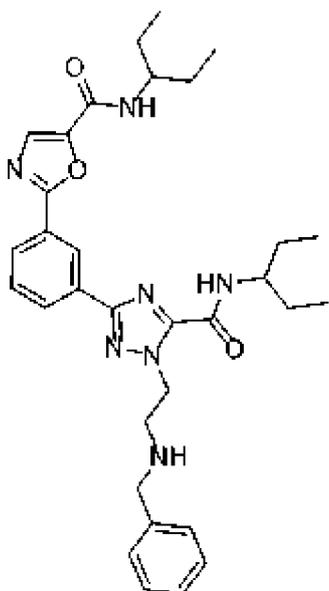
**Пример 15.5:** 2-(3-(4-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,34 мин.; MS масса/заряд 497,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,59 (s, 1 H) 8,30 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 8,00 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,68 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,00 (br d, J=9,54 Гц, 1 H) 6,16 (br d, J=8,80 Гц, 1 H) 4,43 (br t, J=4,65 Гц, 2 H) 4,05 (br dd, J=13,45, 7,83 Гц, 2 H) 3,97 (br t, J=4,77 Гц, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 1,63-1,81 (m, 4 H) 1,47-1,62 (m, 4 H) 0,99 (br t, J=7,09 Гц, 12 H)

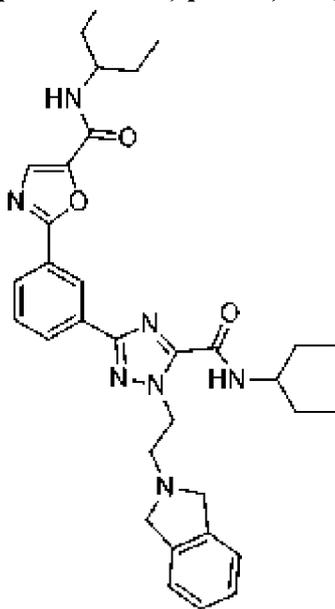
**Пример 15.6:** 2-(3-(1-(2-(бензиламино)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид



LCMS Rt: 1,15 мин., MS 572,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,92 (t, J=1,52 Гц, 1 H) 8,24-8,33 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,67 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,25-7,34 (m, 4 H) 7,22 (br d, J=6,82 Гц, 1 H) 4,88-4,92 (m, 2 H) 3,84-4,00 (m, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 3,16 (t, J=6,06 Гц, 2 H) 1,65-1,78 (m, 4 H) 1,52-1,65 (m, 4 H) 0,99 (td, J=7,45, 1,77 Гц, 12 H)

**Пример 15.7: 2-(3-(1-(2-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**

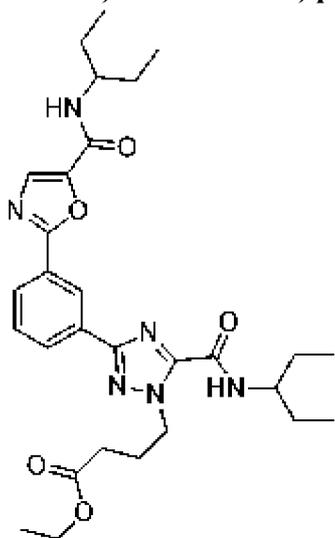


LCMS Rt: 1,13 мин.; MS масса/заряд 584,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83 (s, 1 H) 8,28 (br d, J=7,58 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,61 (br t, J=7,70 Гц, 1 H) 7,24-7,31 (m, 1 H) 6,20 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 5,71 (br s, 1 H) 5,05 (br t, J=6,24 Гц, 2 H) 4,19 (s, 4 H) 4,00-4,10 (m, 1 H) 3,91-3,99 (m, 1 H) 3,43 (br t, J=6,24 Гц, 2 H) 1,71 (dt, J=13,51, 6,82 Гц, 4 H) 1,57 (dt, J=13,69, 6,85 Гц, 4 H) 0,99 (dt, J=14,86, 7,37 Гц, 12 H)

**Пример 15.8: этил-4-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-пиперидин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид**

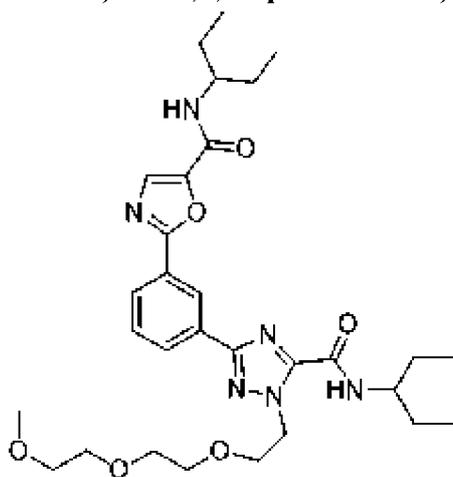
**илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутаноат**



LCMS Rt: 1,662 мин.; MS масса/заряд 553,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83 (s, 1 H) 8,27 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,61 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 7,24 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 6,08 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 4,84 (t, J=6,72 Гц, 2 H) 4,13 (q, J=7,17 Гц, 2 H) 4,06 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 3,88-3,98 (m, 1 H) 2,41-2,49 (m, 2 H) 2,26-2,37 (m, 2 H) 1,67-1,79 (m, 4 H) 1,52-1,65 (m, 4 H) 1,25 (t, J=7,21 Гц, 3 H) 1,01 (td, J=7,34, 2,69 Гц, 12 H)

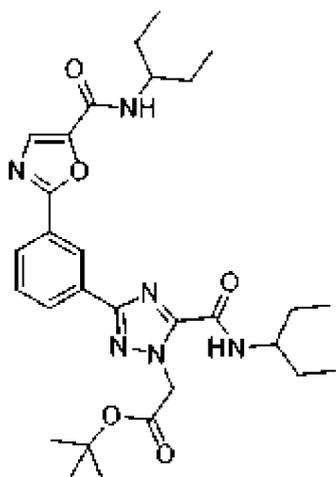
**Пример 15.9: 2-(3-(1-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,50 мин.; MS масса/заряд 585,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,28 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,15 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,24 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 6,08 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 4,97 (br t, J=5,50 Гц, 2 H) 4,04-4,10 (m, 1 H) 4,01 (br t, J=5,62 Гц, 2 H) 3,89-3,97 (m, 1 H) 3,65-3,74 (m, 2 H) 3,55-3,64 (m, 4 H) 3,45-3,51 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 1,66-1,78 (m, 4 H) 1,58 (dt, J=14,37, 7,37 Гц, 4 H) 1,01 (td, J=7,34, 4,16 Гц, 12 H)

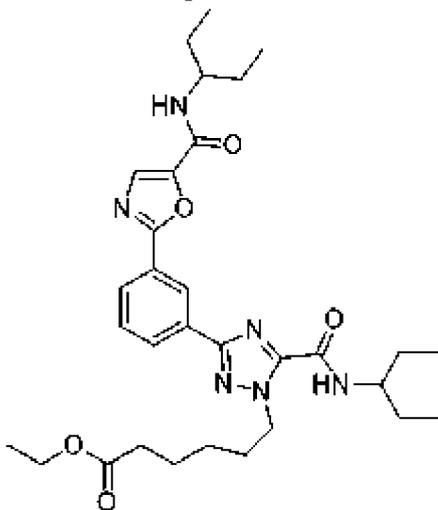
**Пример 15.10: трет-бутил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат**



LCMS Rt: 1,69 мин.; MS масса/заряд 497,6 [M+H трет-бутильная группа].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8,43 (s, 1 H) 8,31 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,81-7,86 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 6,95 (br d, J=9,54 Гц, 1 H) 6,21 (br d, J=9,05 Гц, 1 H) 5,02 (s, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 3,98-4,11 (m, 2 H) 2,00 (br s, 2 H) 1,71 (dq, J=14,27, 7,14 Гц, 4 H) 1,54-1,63 (m, 4 H) 1,45 (s, 9 H) 1,00 (br s, 12 H)

**Пример 15.11:** этил-6-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)гексаноат

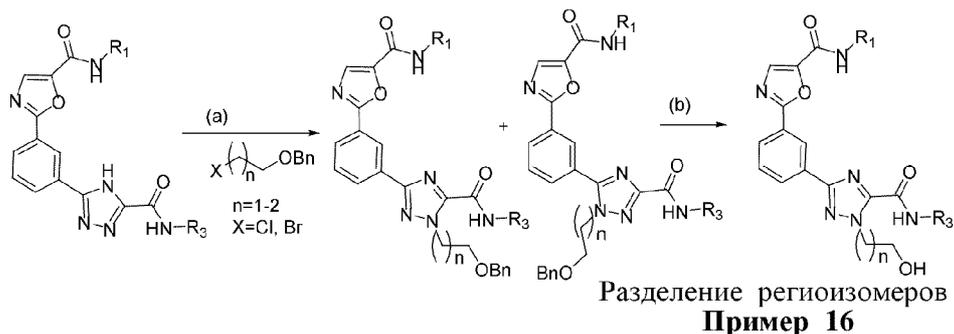


LCMS Rt: 1,70, MS масса/заряд 581,8 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8,83 (s, 1 H) 8,28 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 8,16 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,24-7,28 (m, 1 H) 6,09 (br d, J=9,54 Гц, 1 H) 4,77 (br t, J=7,21 Гц, 2 H) 4,12 (d, J=7,34 Гц, 2 H) 4,01-4,07 (m, 1 H) 3,89-3,98 (m, 1 H) 2,33 (t, J=7,34 Гц, 2 H) 1,95-2,06 (m, 2 H) 1,66-1,80 (m, 8 H) 1,58 (br dd, J=13,20, 5,87 Гц, 5 H) 1,46 (br d, J=7,09 Гц, 2 H) 1,25 (t, J=7,21 Гц, 3 H) 1,01 (td, J=7,21, 3,18 Гц, 12 H)

Пример 16 по настоящему изобретению можно получать согласно схеме 22.

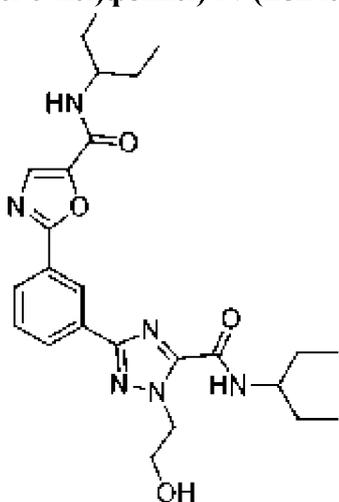
Схема 22



Стадия (а) предусматривает алкилирование азота триазола с помощью галогеналкилбензильного эфира с получением цепей различной длины в присутствии основания, такого как LiHMDS, NaN, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в растворителе, таком как THF или DMF, с получением смеси неразделимых региоизомерных продуктов.

Стадия (b) предусматривает гидрогенизацию с высвобождением спирта связующего звена из бензильной защитной группы с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(0) на чистом углеводе, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, с последующим разделением региоизомеров с помощью хроматографии с получением требуемого региоизомера.

**Пример 16.0: 2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



Стадия 1. 2-(3-(1-(2-(Бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

N-(Пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,456 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям 1 M LiHMDS в THF (1 мл, 1,003 ммоль) и RM перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли ((2-бромэтокси)метил)бензол (159 мкл, 1,003 ммоль) и обеспечивали нагревание RM до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли дополнительные 2,2 экв. LHMDS (1 мл, 1,003 ммоль) и 2,2 экв. ((2-бромэтокси)метил)бензола (159 мкл, 1,003 ммоль) и RM перемешивали еще 18 ч, затем

непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением 82 мг (30,2%) 2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,68 мин.; MS масса/заряд 573,7 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

Стадия 2. 2-(3-(1-(2-Гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

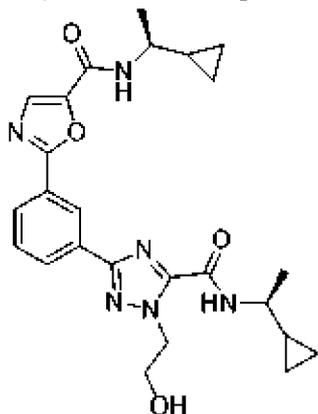
2-(3-(1-(2-(Бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (65 мг, 0,143 ммоль) растворяли в EtOH (14,3 мл). Добавляли EtOAc (5 мл) и RM гидрогенизировали с применением аппарата H-cube, с применением картриджа с катализатором, представлявшим собой 10% Pd на C, при 70°C, атмосферном давлении. Элюент концентрировали и затем очищали с помощью FCC (10-90% EtOAc/изогексан) с получением 52 мг (71,5%) 2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,37 мин.; MS масса/заряд 483,5 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpH\_v3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 8,26 (br d, J=8,07 Гц, 1 H) 8,15 (br d, J=7,82 Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,60 (t, J=7,82 Гц, 1 H) 7,29-7,33 (m, 1 H) 6,05 (br d, J=9,29 Гц, 1 H) 4,95 (br t, J=4,89 Гц, 2 H) 4,11 (br t, J=5,01 Гц, 2 H) 4,00-4,07 (m, 1 H) 3,89-3,98 (m, 1 H) 1,67-1,79 (m, 4 H) 1,57 (dq, J=14,46, 7,41 Гц, 4 H) 0,97-1,05 (m, 12 H)

Примеры 16.1 и 16.2 получали способом, подобным способу для примера 16.0, путем замены N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид на подходящий триазол и замены ((2-бромэтокси)метил)бензола на подходящий галогенбензиловый эфир.

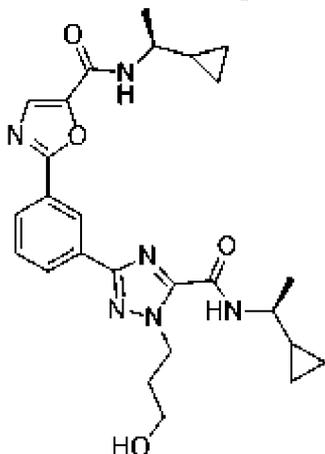
**Пример 16.1: N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,30 мин.; MS масса/заряд 479,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73 (t, J=1,59 Гц, 1 H) 8,14-8,20 (m, 1 H) 8,07 (dt, J=8,07, 1,34 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,48-7,55 (m, 2 H) 6,31 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 4,84 (dd, J=5,75, 4,03 Гц, 2 H) 4,02 (t, J=4,89 Гц, 2 H) 3,52 (br dd, J=8,31, 1,71 Гц, 1 H) 3,38-3,49 (m, 1 H) 1,29 (d, J=6,60 Гц, 6 H) 0,87-0,98 (m, 2 H) 0,49-0,58 (m, 2 H) 0,43-0,49 (m, 2 H) 0,32-0,42 (m, 2 H) 0,20-0,30 (m, 2 H)

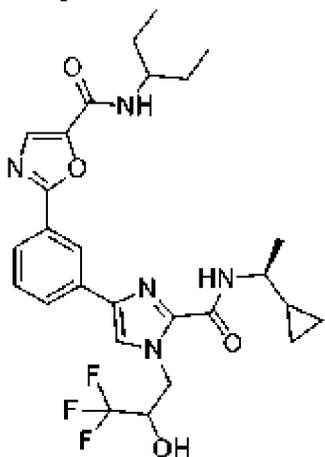
**Пример 16.2:** **N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид**



LCMS Rt: 1,32 мин.; MS масса/заряд 493,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,74 (t, J=1,47 Гц, 1 H) 8,17 (dd, J=7,95, 1,59 Гц, 1 H) 8,05-8,11 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,48-7,57 (m, 2 H) 6,30 (br d, J=8,31 Гц, 1 H) 4,80 (td, J=6,11, 1,47 Гц, 2 H) 3,40-3,59 (m, 4 H) 2,04-2,12 (m, 2 H) 1,29 (dd, J=6,72, 3,06 Гц, 6 H) 0,87-0,97 (m, 2 H) 0,50-0,58 (m, 2 H) 0,43-0,50 (m, 2 H) 0,33-0,42 (m, 2 H) 0,20-0,30 (m, 2 H)

**Пример 17.0:** **2-(3-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид**



Стадия 1. Этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат, этил-5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат

Раствор этил-4-бром-1H-имидазол-2-карбоксилата (180 мг, 0,867 ммоль) и ТЕА (302 мкл, 2,169 ммоль) в THF (4,34 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли SEM-Cl (184 мкл, 1,041 ммоль) и обеспечивали перемешивание RM при температуре ледяной бани в течение 20 минут, затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры и обеспечивали перемешивание в течение 18 ч. RM разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над

MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (5-35% EtOAc/гептан) с получением

108 мг (35%) этил-5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата и 68 мг (22%) этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.

Этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.

LCMS Rt: 1,29 мин.; MS масса/заряд 351,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,86-0,80 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Стадия 2. Этил-4-(3-хлорфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат

Азот барботировали через перемешиваемую суспензию (3-хлорфенил)бороновой кислоты (46 мг, 0,292 ммоль) и этил-4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (68 мг, 0,195 ммоль) в диоксане (0,78 мл). В данный раствор добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 мг, 0,019 ммоль), затем раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 мг, 0,584 ммоль) в воде (0,2 мл). РМ герметично запечатывали и нагревали при 100°C в течение 45 минут в условиях микроволнового облучения. РМ разбавляли с помощью EtOAc (40 мл) и промывали водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (0-20% EtOAc/гептан) с получением 25 мг (33%) этил-4-(3-хлорфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.

LCMS Rt: 1,48 мин.; MS масса/заряд 381,1/383,0 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,83-0,76 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

Стадия 3. Этил-4-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат

Пивалевую кислоту (3 мг, 0,026 ммоль), аддукт RuPhos-Pd-G1 и ТВМЕ (4 мг, 0,005 ммоль), этил-4-(3-хлорфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (25 мг, 0,066 ммоль), N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (**промежуточное соединение 6**) (24 мг, 0,131 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 мг, 0,197 ммоль) объединяли в атмосфере азота с толуолом (0,328 мл) и нагревали при 110°C в течение 16 часов. РМ разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали водой (15 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью способа 1 препаративной HPLC (основного) с получением 13 мг (37,6%) этил-4-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата.

LCMS Rt: 1,40 мин.; MS масса/заряд 527,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,28-8,20 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,36 (q, J=7,1 Гц,

2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,90-0,80 (m, 8H), -0,11 (s, 9H).

Стадия 4. 4-(3-(5-(Пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоновая кислота

1 M NaOH (30 мкл, 0,03 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор этил-4-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (13 мг, 0,025 ммоль) в EtOH (123 мкл). Через 1 ч. RM концентрировали с получением 4-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты, которую применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,06 мин.; MS масса/заряд 499,2 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

Стадия 5. (S)-2-(3-(2-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

NATU (14 мг, 0,038 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор неочищенной 4-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (12 мг, 0,025 ммоль), TEA (9 мкл, 0,063 ммоль) и (S)-1-циклопропилэтанамин (4 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,25 мл). Через 2 RM разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

LCMS Rt: 1,55 мин.; MS масса/заряд 566,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,31 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,20 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,84 (d, J=1,7 Гц, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,14-1,05 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 8H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,41-0,33 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 1H), -0,11 (s, 9H).

Стадия 6. (S)-2-(3-(2-((1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

TFA (197 мкл, 2,56 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (14 мг, 0,025 ммоль) в DCM (0,64 мл) и обеспечивали перемешивание RM при комнатной температуре в течение 72 ч. RM концентрировали и очищали с помощью способа 1 препаративной HPLC (основного) с получением (S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,12 мин.; MS масса/заряд 436,3 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,19 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,35 (d, J=8,8 Гц,

1H), 8,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,08-7,98 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,59 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,54-0,44 (m, 1H), 0,44-0,36 (m, 1H), 0,34-0,20 (m, 2H).

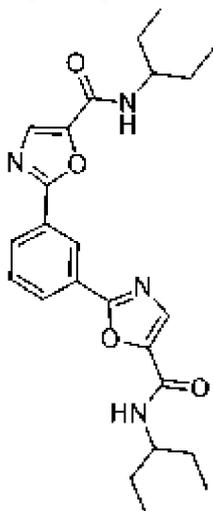
Стадия 7. 2-(3-(2-(((S)-1-Циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид

Азот барботировали через перемешиваемый раствор (S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (25 мг, 0,057 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ола (15 мкл, 0,144 ммоль) в DMF (0,574 мл). Добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мг, 0,287 ммоль) и RM герметично запечатывали и нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение часа. RM разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали водой (15 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью способа 1 препаративной HPLC (основного) с получением 15,5 мг (48%) 2-(3-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид.

LCMS Rt: 1,29 мин.; MS масса/заряд 5483 [M+H]<sup>+</sup>, RXNMON\_Acidic.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,89 (ddd, J=13,2, 7,1, 2,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,28 (dd, J=6,7, 2,6 Гц, 3H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,53-0,36 (m, 2H), 0,34-0,20 (m, 2H).

#### Пример 18.0: 2,2'-(1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид)



В раствор N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид (**промежуточного соединения 6**) (717 мг, 3,93 ммоль) в NMP (объем: 30 мл) добавляли 1,3-дибромбензол (717 мг, 3,93 ммоль), затем Pd(OAc)<sub>2</sub> (44,2 мг, 0,197 ммоль) карбонат цезия (3846 мг, 11,80 ммоль) и циклический JohnPhos (138 мг, 0,393 ммоль). RM нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. NH<sub>4</sub>Cl и солевого раствора. Органическую фазу высушивали путем фильтрования через фазовый

сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью способа 1 препаративной HPLC при высоком рН, 40-80%) с получением 10,4 мг (0,57%) 2,2'-(1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид).

LCMS Rt: 1,23 мин.; MS масса/заряд 439,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2minLowpHv03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,28-8,33 (m, 2 H) 8,14 (dt, J=7,95, 1,16 Гц, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,78-7,83 (m, 1 H) 7,56 (t, J=7,95 Гц, 1 H) 3,72-3,85 (m, 1 H) 1,58 (br dd, J=7,46, 5,26 Гц, 2 H) 1,43-1,54 (m, 2 H) 0,88 (t, J=7,34 Гц, 6 H)

**Автоматизированный анализ с использованием метода фиксации потенциала для измерения активности TMEM16A в целой клетке**

#### **Выдерживание и получение клеточной линии**

Клетки яичника китайского хомячка (CHO), экспрессирующие изоформу abc канала TMEM16A человека (Ref), выращивали в вентилируемых колбах для культивирования клеток (Corning), содержащих среду для культивирования клеток (1 x F-12 Ham, 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицин, 5 мкг/мл бластицидин-S-HCl, 400 мкг/мл Zeocin), выдерживали при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>, 95% O<sub>2</sub> и влажностью 100%. Клетки пересеивали каждые 2-3 дня при конfluence, составляющей 80-90%, путем аспирации среды для культивирования клеток, промывания дважды с помощью 10 мл D-PBS, затем инкубирования с 4 мл смеси трипсин-EDTA в течение не более чем 5 минут. Трипсин нейтрализовали путем добавления в суспензию клеток 32 мл среды для роста, клетки подсчитывали с применением устройства для подсчета жизнеспособных клеток (Vi-CELL; Beckmann-Coulter) и высевали в новые колбы при плотности клеток 0,01, 0,02 или 0,05×10<sup>6</sup> клеток на см<sup>2</sup> для роста в течение 3, 2 или 1 дня(дней) соответственно. Суспензию клеток разбавляли в новой колбе площадью 175 см<sup>2</sup> с помощью 50 мл среды для роста.

Применяли доксициклин с индуцированием экспрессии белка канала TMEM16A и добавляли непосредственно в колбу для культивирования за 18-24 часа до анализа при конечной концентрации 1 мкг/мл. Индуцированные клетки промывали с помощью D-PBS и отделяли от их колб для культивирования путем добавления 10 мл Detachin и инкубирования в течение 10 минут. Как только их отделяли, добавляли 5 мл аналитической среды QPatch (1 x CHO-S-SFM II (Sigma), 25 mM HEPES) и клетки в полученной суспензии подсчитывали с применением устройства для подсчета жизнеспособных клеток Vi-CELL. Оптимальная плотность клеток для данного анализа с применением QPatch составляла 2-5×10<sup>6</sup> клеток/мл; при необходимости ее повторно регулировали с помощью среды для анализа QPatch.

#### **Автоматизированная регистрация результатов метода фиксации потенциала**

Активность ионного канала TMEM16A (abc), экспрессируемого в клетках CHO, оценивали с применением автоматической системы для фиксации потенциала (Qpatch, Sophion). В таких системах используется технология фиксации потенциала в одной плоскости для обеспечения непрерывной регистрации данных в режиме "целая клетка" с высоким сопротивлением из нескольких клеток параллельно, при этом обеспечивали

сохранение каждой отдельной клетки в качестве изолированного эксперимента. Сначала в каждую лунку вводили внутриклеточные и внеклеточные растворы, описанные ниже. Клетки центрифугировали, промывали и затем ресуспендировали с применением внеклеточного раствора.

Внутриклеточный раствор: 130 мМ N-метил-D-глюкамин, 10 мМ EGTA, 20 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ HEPES 10, 10 мМ BAPTA, 99 мМ сахараза, 2 мМ Mg-АТР, рН 7,3, 320 мОсм.

Внеклеточный раствор: 130 мМ N-метил-D-глюкамин, 10 мМ EGTA, 20 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ HEPES 10, 10 мМ BAPTA, 99 мМ сахараза, 2 мМ Mg-АТР, рН 7,3, 320 мОсм.

Затем ресуспендированные клетки добавляли в каждую лунку и применяли отсасывание с внутриклеточной стороны с целью расположения клетки в отверстии чипа, образования контакта с высоким сопротивлением (GΩ) и обеспечения регистрации в конфигурации "целая клетка".

После успешного обеспечения режима "целая клетка" мембраны клеток выдерживали при напряжении -70 мВ до изменения протокола напряжения. От данного значения напряжения мембраны деполяризовали до +70 мВ в течение 1500 мс, и затем гиперполяризовали до -70 мВ, затем снова деполяризовали от -90 до +70 мВ с непрерывным пилообразным сигналом. В конце данного пилообразного изменения сигнала напряжение на мембране снова понижали до -70 мВ до применения следующей формы сигнала. Соединения растворяли при 10 мМ в 100% DMSO и затем разбавляли во внеклеточном растворе (конечная концентрация DMSO 0,3%) до требуемой конечной концентрации.

Нижний и верхний предел анализа определяли, как описано далее: средняя амплитуда (нА) согласно последним 3 прогонам при добавлении среды-носителя для каждой клетки рассматривали как базовое значение тока (нижний предел); среднее максимальное значение тока отклика в 3 клетках для эталонного стимулирующего фактора при максимальной концентрации (верхний предел).

Затем строили график значений тока для каждой концентрации соединения относительно времени. Кривые EC50 аппроксимировали к данным концентрация-ответ с применением функций аппроксимации кривых (аппроксимация Хилла) в программном обеспечении QPatch. Аппроксимация кривых ограничена нижним значением концентрации (добавление только среды-носителя) и наивысшим значением тока, измеренным в рамках диапазона концентраций.

% максимальной активации TMEM16A соединением рассчитывали, как описано далее:

% максимальной активации TMEM16A соединением = (максимальное значение тока при наивысшей дозе - нижний предел) / (верхний предел - нижний предел) \* 100.

**Таблица. Рассчитанные значения EC50 и % максимальной активации TMEM16A для тестируемых соединений**

Номер примера	ЕС50 V3 ЕС50 согласно анализу с применением QPATCH ТМЕМ16А	Окно анализа ЕС50 V3 согласно анализу с применением QPATCH ТМЕМ16А
1.0	0,04	79
1.1	0,02	90
1.1	0,01	100
1.2	0,80	83
1.3	0,56	82
1.4	0,91	103
1.5	0,06	98
1.6	0,13	61
1.7	0,09	69
1.8	0,17	54
1.9	0,03	146
1.11	0,27	165
1.12	0,02	87
1.13	0,40	112
1.14	0,68	111
1.15	0,41	100
1.16	0,83	100
1.17	0,58	94
1.18	0,18	39
1.19	0,13	69
1.20	0,29	112
1.21	0,93	92
1.22	0,03	119
1.24	0,18	83
1.25	0,26	83
1.26	0,64	91
1.27	0,92	86
1.28	0,61	84
1.29	0,01	113
1.30	0,87	62
1.31	0,77	65

1.32	0,88	77
1.33	0,72	66
1.34	0,57	72
1.35	0,07	90
1.36	1,10	102
1.37	0,20	81
1.38	0,90	61
1.39	0,88	66
1.40	0,16	93
1.41	0,95	75
1.42	0,75	72
1.43	0,43	70
1.44	0,51	69
1.45	0,71	75
1.46	0,99	19
1.47	0,15	75
1.48	0,07	59
1.49	0,40	70
1.50	0,45	115
1.51	0,98	64
2.0	0,14	87
2.1	0,03	83
2.2	0,032	112
2.3 (i)	0,03	86
2.3 (ii)	0,08	97
2.4	0,02	99
2.5	0,01	32
3.0 (i)	0,49	92
3.0 (ii)	0,95	79
3.1	0,30	140
3.2	0,03	90
3.3	0,18	133
3.4 (i)	0,71	90
3.4 (ii)	0,26	115

3.4 (iii)	0,55	73
3.4 (iv)	0,38	73
3.5	0,04	124
3.6	0,17	122
3.7	0,02	118
3.8	0,05	99
3.9	0,50	96
3.10	0,09	95
3.11	0,59	91
3.12	0,27	76
3.13	0,07	70
3.14	0,49	43
3.15	0,20	72
3.16	0,14	67
3.17	0,17	66
3.18	0,03	66
3.19	0,27	69
3.20	0,45	82
3.21	0,19	74
3.22	0,14	60
3.23	0,13	79
3.24	0,04	76
3.25	0,04	90
3.26	0,24	109
3.27	0,01	87
3.28	0,35	84
3.29	0,04	94
3.30	0,75	90
3.31	0,18	87
3.32	0,11	55
3.33	0,84	61
3.34	0,22	77
3.35	0,12	69
3.36	0,19	97

3.37	0,20	109
3.38	0,15	100
3.39	0,15	98
3.40	0,07	96
3.41	0,13	89
3.42	0,69	86
3.43	0,13	84
3.44	0,23	82
3.45	0,55	81
3.46	0,80	80
3.47	0,94	77
3.48	0,12	74
3.49	0,17	72
3.50	0,35	70
3.51	0,11	68
3.52	0,03	95
3.53	0,72	109
3.54	0,06	109
3.55	0,02	69
3.56	0,09	78
3.57	0,65	111
3.58	0,27	77
3.59	0,06	106
3.60	0,16	150
3.61	0,13	123
3.62	0,96	70
3.63	0,86	72
3.64	0,15	72
3.65	0,78	28
3.66	0,14	80
3.67	0,79	68
3.68	0,16	88
3.69	0,26	76
4.0	0,33	106

4.1	0,027	81
4.2	0,68	125
4.3	0,09	167
4.4	0,13	172
4.5	0,12	154
5.0	0,04	110
5.1	0,32	125
5.2	0,84	201
6.0	0,31	90
6.1	0,12	220
6.2	0,05	131
6.3	0,25	73
6.4	0,03	109
7.0	0,44	175
8.0	0,20	106
8.1 (i)	0,01	135
8.1 (ii)	0,02	124
8.2	0,45	119
9.0	0,15	137
9.1	0,08	155
9.2 (i)	0,13	115
9.2 (ii)	0,04	83
9.3	0,40	143
9.4	0,42	105
9.5	0,24	104
9.6	0,03	100
9.7	0,09	85
9.8	0,18	88
10.0	0,04	116
10.1	0,32	101
10.2	0,68	108
11.0	0,61	128
12.0	0,30	63
12.1	0,27	80

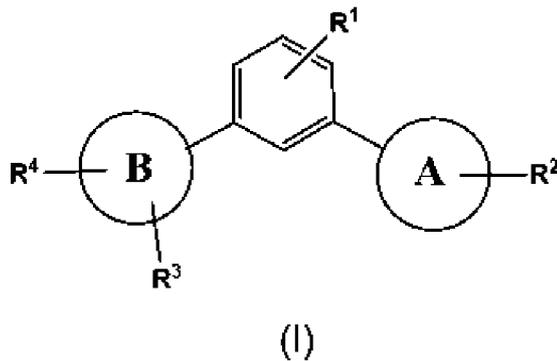
12.2	0,05	112
12.3	0,22	92
12.4	0,07	119
12.5	0,03	92
12.6	0,02	142
12.7	0,02	91
12.8	0,02	119
12.9	0,02	134
12.10	0,19	92
12.11	0,15	80
12.12	0,19	92
12.13	0,29	99
12.14	0,08	97
12.15	0,39	72
12.16	0,42	85
12.17	0,47	77
13.0	0,31	74
13.1	0,11	88
13.2	0,65	77
13.3	0,05	95
13.4	0,94	80
13.5	0,03	88
13.6	0,37	97
13.7	0,47	121
14.0	0,58	177
15.0	0,42	161
15.1	0,24	155
15.2	0,08	80
15.3	0,13	139
15.4	1,0	61
15.5	0,44	83
15.6	0,33	154
15.7	0,32	103
15.8	0,09	95

15.9	1,0	95
15.10	0,08	73
15.11	0,44	88
16.0	0,13	177
16.1	0,46	102
16.2	0,29	140
17.0	0,79	186
18.0	0,14	97

Как показывают результаты испытаний, описанные выше в данном документе, соединения по настоящему изобретению могут быть применимыми для лечения заболеваний, состояний и нарушений посредством модуляции функции TМЕМ16А; следовательно, соединения по настоящему изобретению (в том числе композиции и способы, используемые в данном документе) можно применять в изготовлении лекарственного препарата для вариантов терапевтического применения, описанных в данном документе. Следовательно, другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сокристалл и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I):



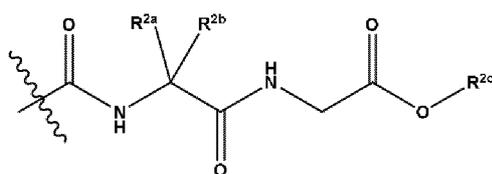
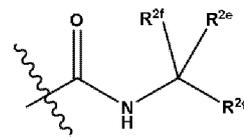
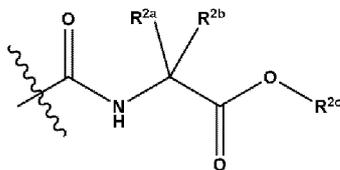
где

кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O;

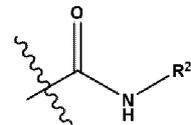
кольцо В представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, где по меньшей мере один из указанных гетероатомов представляет собой N, или кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N;

$R^1$  представляет собой водород или галоген;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



И



где

$R^{2a}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен галогеном, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

$R^{2b}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или  $R^{2a}$ , взятый вместе с  $R^{2a}$ , образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{2c}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

$R^{2d}$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо

выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и нитрила;

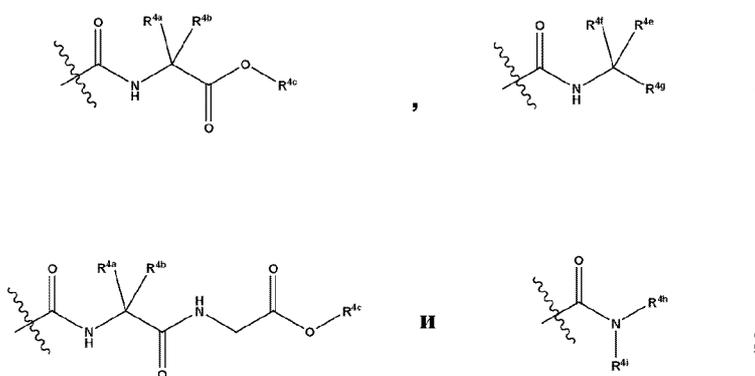
R<sup>2e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2f</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>2e</sup>, взятый вместе с R<sup>2f</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент необязательно замещен галогеном или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

R<sup>3</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий O; где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галогена, диэтилфосфата, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, NH-бензила, O-бензила, бензо[d][1,3]диоксола, изоиндолинила, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NH(CHR<sup>5</sup>)C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из



где

R<sup>4a</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R<sup>4b</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или R<sup>4b</sup> взят вместе с R<sup>4a</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4c</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

R<sup>4e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

$R^{4f}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_3-C_6)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное нитрилом или  $(C_1-C_4)$ алкилом, или  $R^{4e}$  взят вместе с  $R^{4f}$  с образованием  $(C_3-C_6)$ циклоалкильного кольца;

$R^{4g}$  представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил, конденсированный фрагмент, выбранный из бензо[d][1,3]диоксола и индолин-2-она, где указанный конденсированный фрагмент необязательно замещен галогеном или  $(C_1-C_4)$ алкилом,  $(C_3-C_6)$ гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O,  $-(C_0-C_2)$ алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

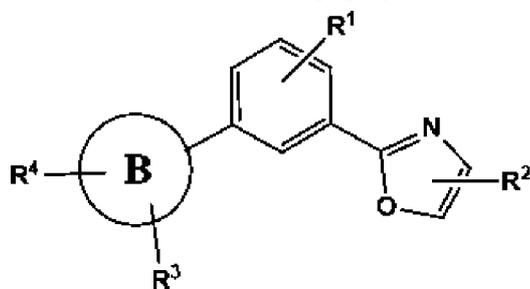
$R^{4h}$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_3-C_6)$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_5)$ алкокси, галоген- $(C_1-C_4)$ алкила, галоген- $(C_1-C_4)$ алкокси и нитрила;

$R^{4i}$  представляет собой H, или  $R^{4i}$ , взятый вместе с  $R^{4h}$ , образует  $(C_3-C_6)$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси и  $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкила; и

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил, где указанный  $(C_1-C_4)$ алкил необязательно замещен  $(C_3-C_6)$ циклоалкилом, фенилом,  $-O-(C_1-C_4)$ алкилом или  $-S-(C_1-C_4)$ алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

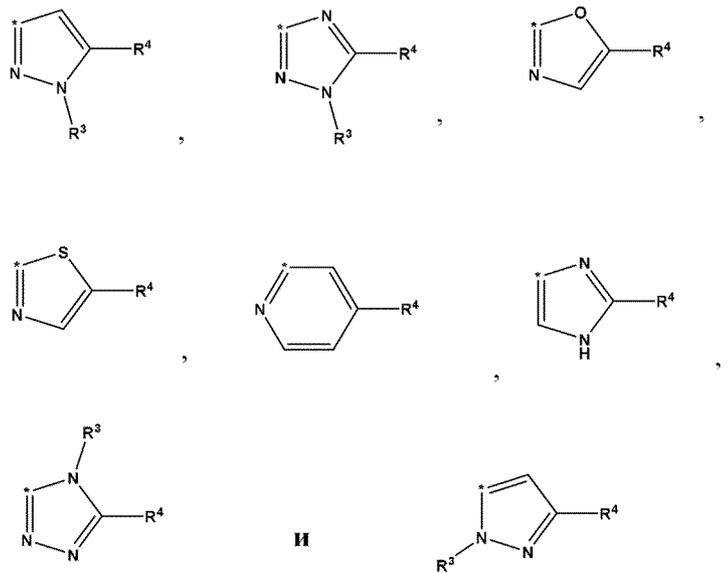
2. Соединение по п. 1 формулы (Ia):



(Ia)

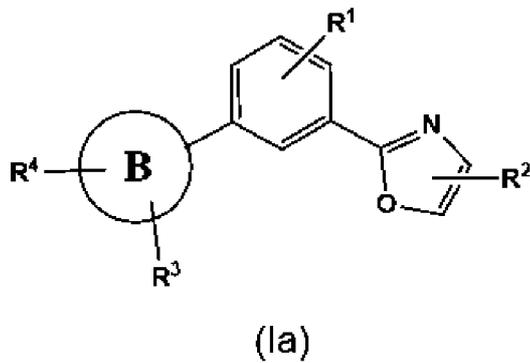
где

кольцо B выбрано из группы, состоящей из следующих групп, где \* обозначает точку присоединения:



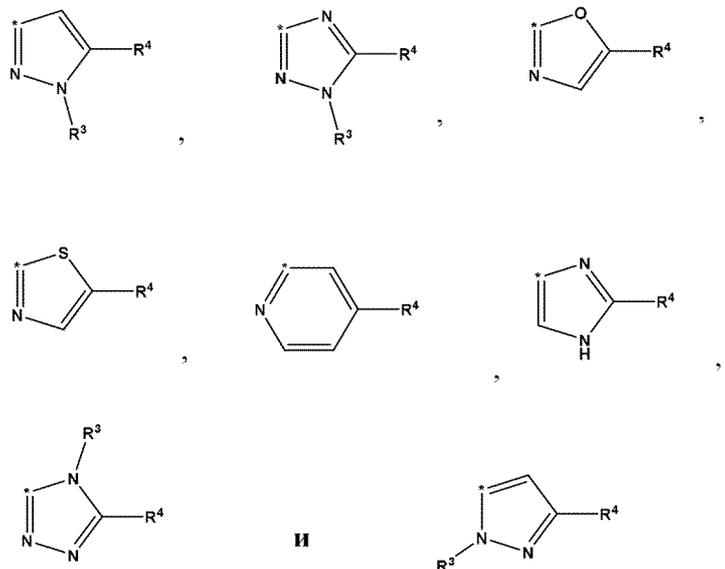
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 формулы (Ia):

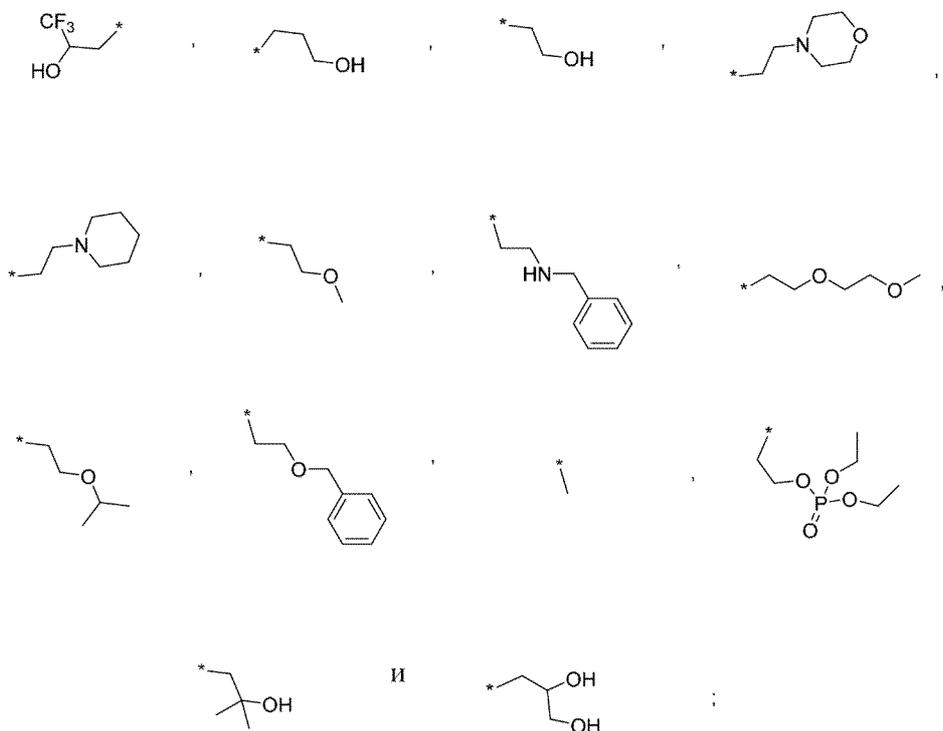


где

кольцо В выбрано из группы, состоящей из следующих групп, где \* обозначает точку присоединения:



$R^3$  выбран из группы, состоящей из следующих групп, где \* обозначает точку присоединения: \*H,



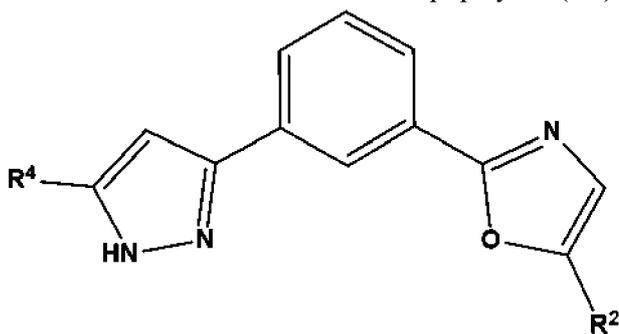
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

$R^1$  представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

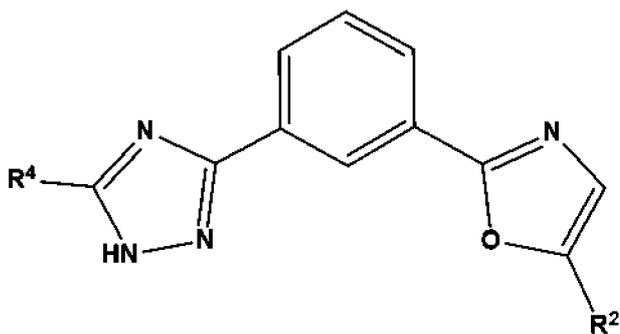
5. Соединение по п. 1 или п. 2 формулы (IIa):



(IIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

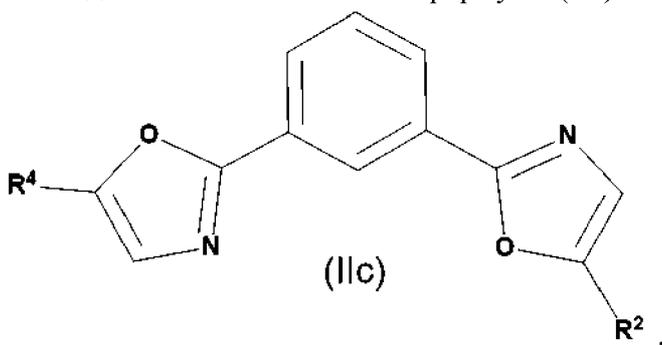
6. Соединение по п. 1 или п. 2 формулы (IIb):



(IIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

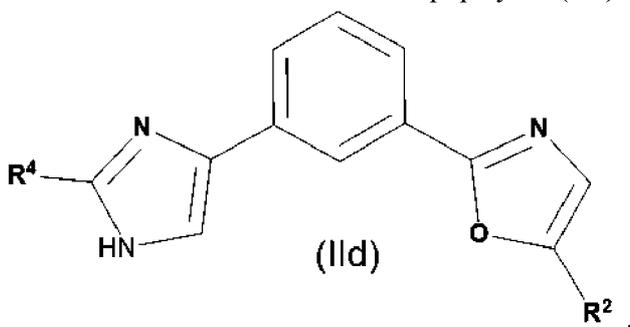
7. Соединение по п. 1 или п. 2 формулы (IIc):



(IIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

8. Соединение по п. 1 или п. 2 формулы (II d):



(II d)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

$R^1$  представляет собой H;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из



где

$R^{2a}$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил

необязательно замещен галогеном, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R<sup>2b</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или R<sup>2b</sup>, взятый вместе с R<sup>2a</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2c</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил или бензил;

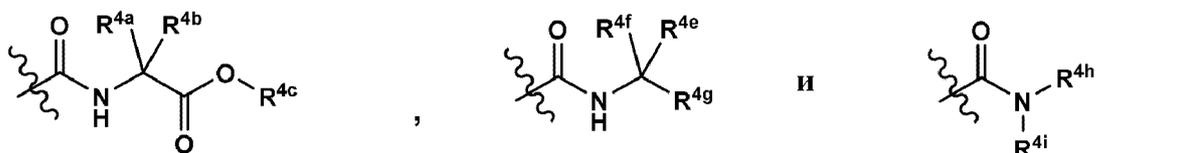
R<sup>2e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2f</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>2e</sup>, взятый вместе с R<sup>2f</sup>, образует (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>2g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

R<sup>3</sup> представляет собой H;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из



где

R<sup>4a</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, фенил, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилом, фенилом, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

R<sup>4b</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, или R<sup>4b</sup> взят вместе с R<sup>4a</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4c</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил и бензил;

R<sup>4e</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо;

R<sup>4f</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное нитрилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, или R<sup>4e</sup> взят вместе с R<sup>4f</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильного кольца;

R<sup>4g</sup> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкилфенил, где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

R<sup>4h</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, адамантил, 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N и O, или фенил; где указанный фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,

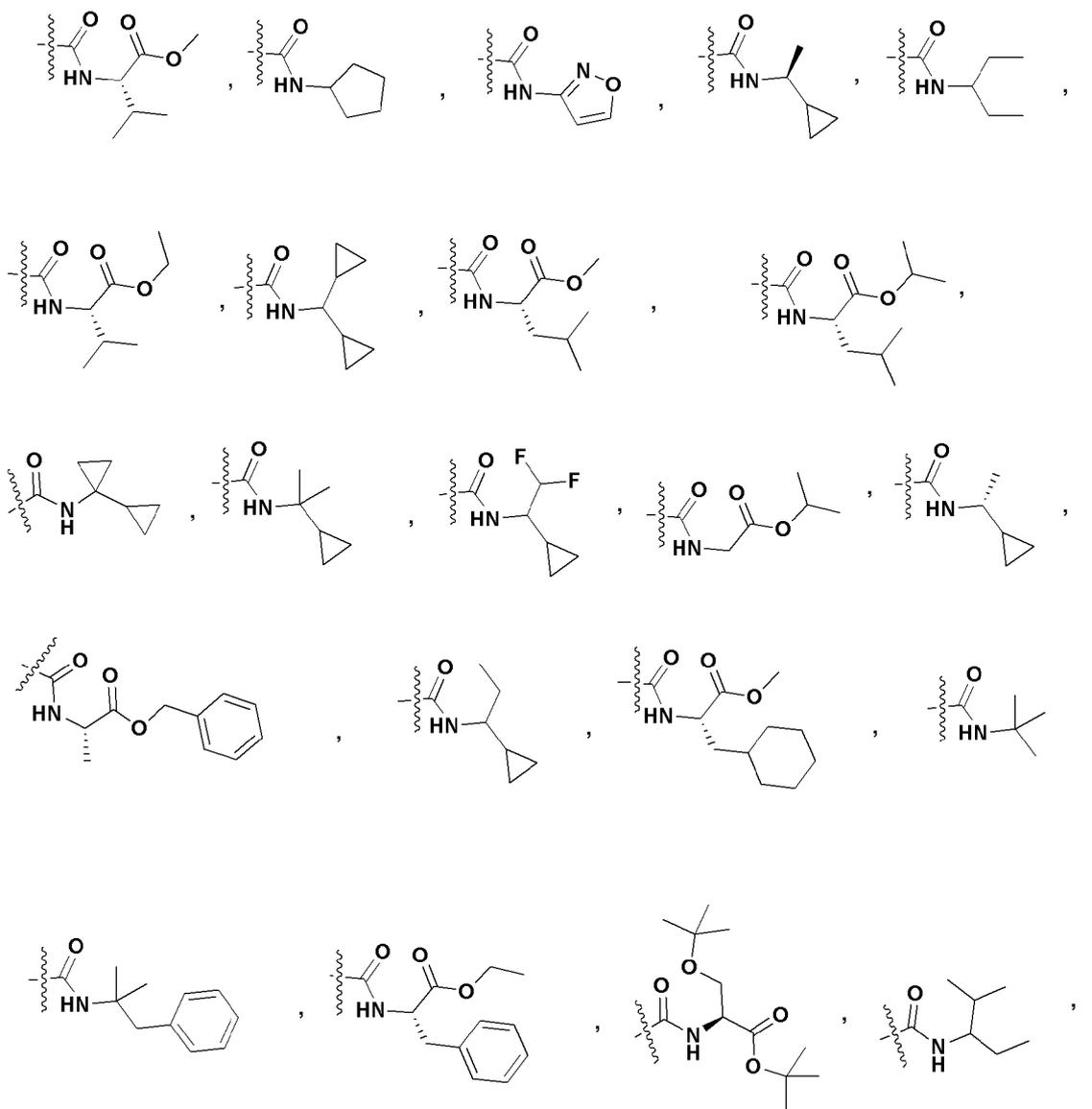
галоген-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и нитрила; и

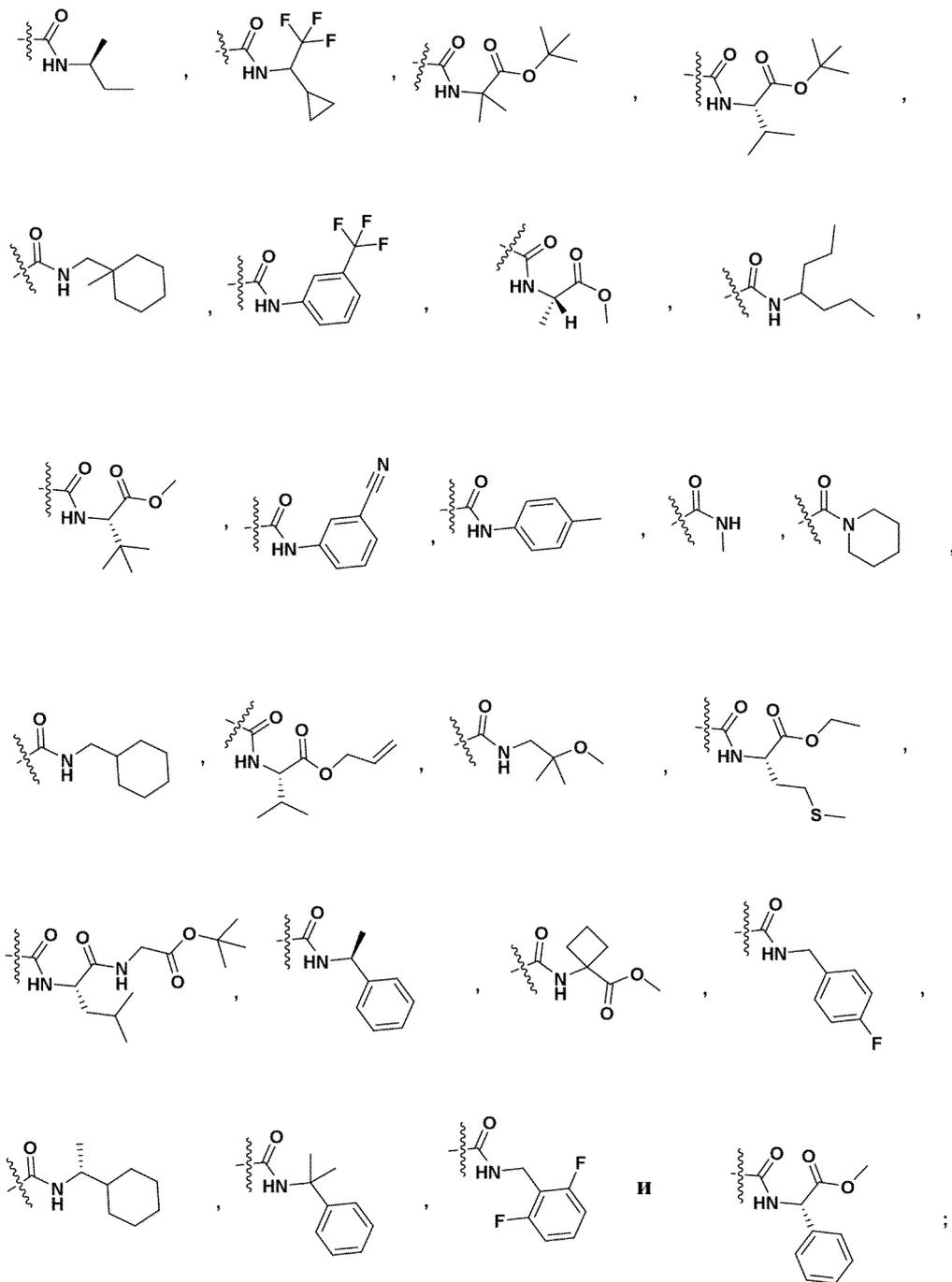
R<sup>4i</sup> представляет собой H, или R<sup>4i</sup> взят вместе с R<sup>4h</sup> с образованием (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

10. Соединение по п. 1 или п. 2, где

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из

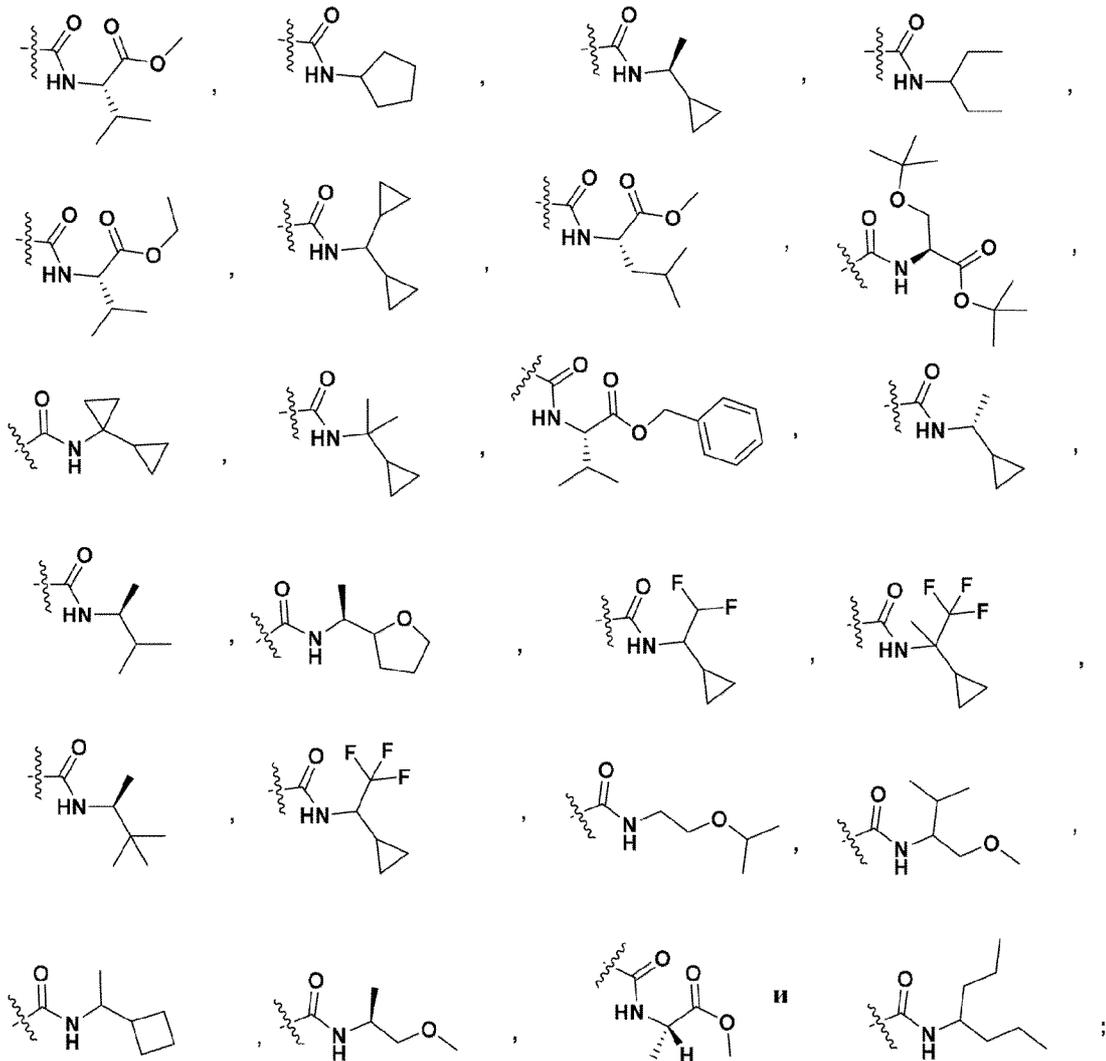




или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

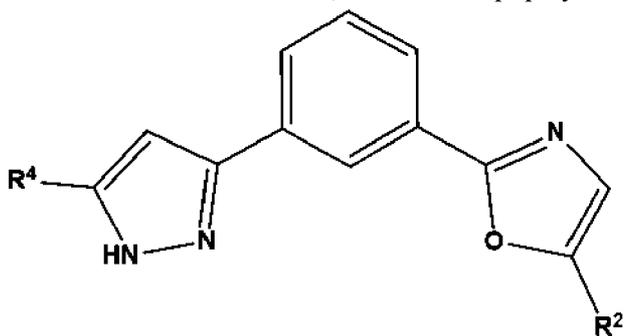
11. Соединение по п. 1 или п. 2, где

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из



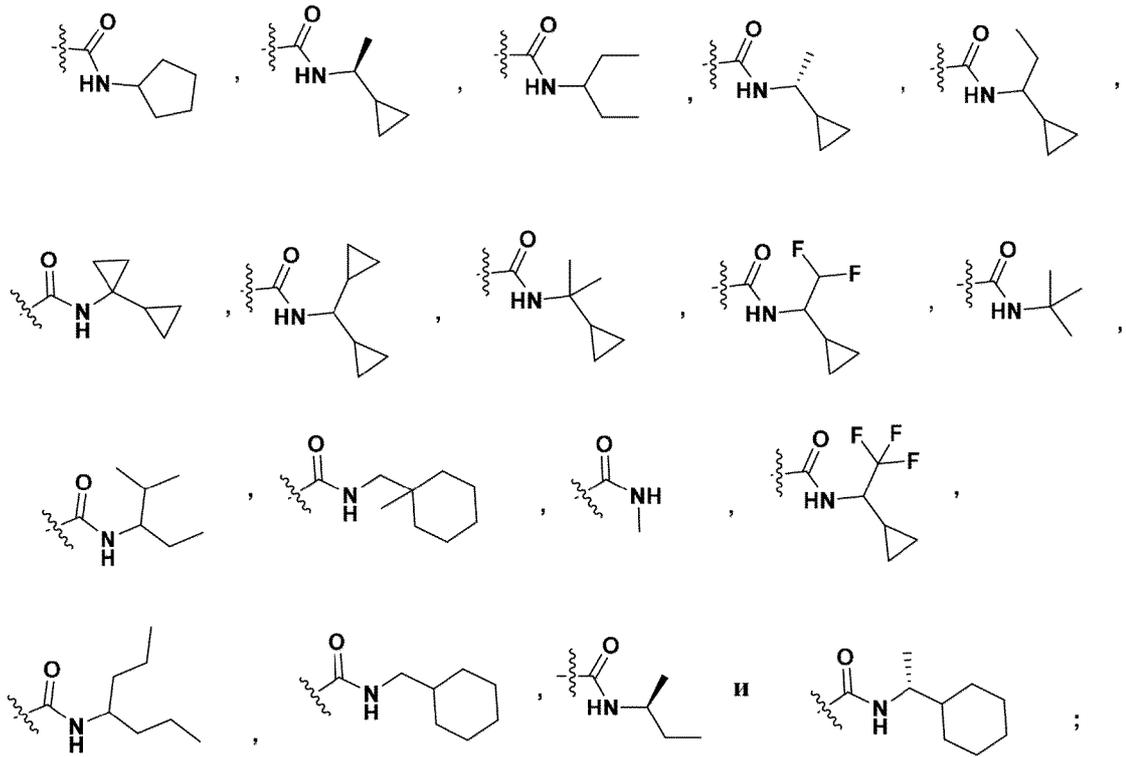
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

12. Соединение по пп. 1, 2 или п. 5 формулы (IIa):

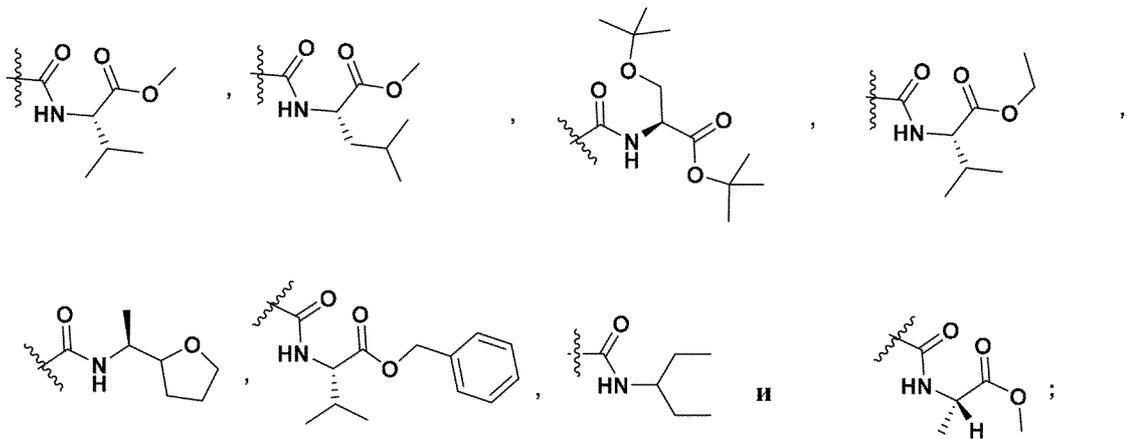


(IIa)

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из

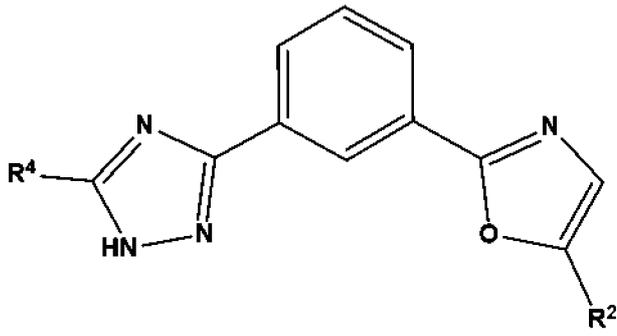


$R^4$  выбран из группы, состоящей из



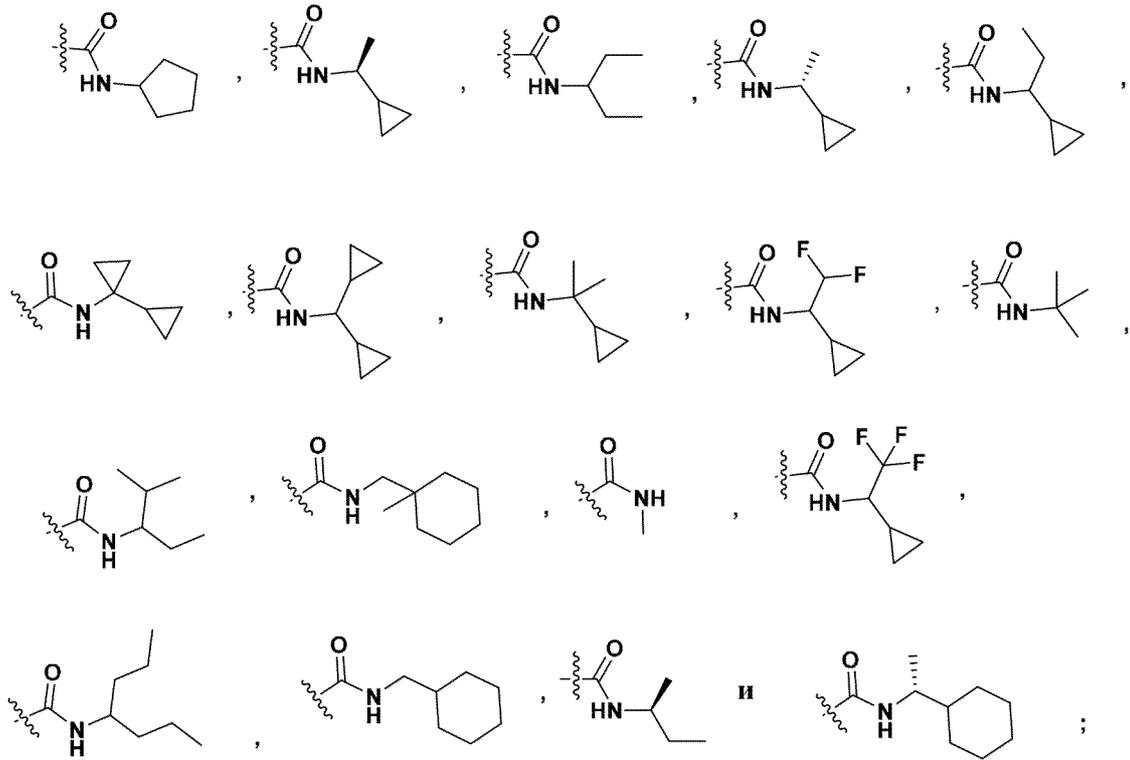
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

13. Соединение по пп. 1, 2 или п. 6 формулы (IIb):

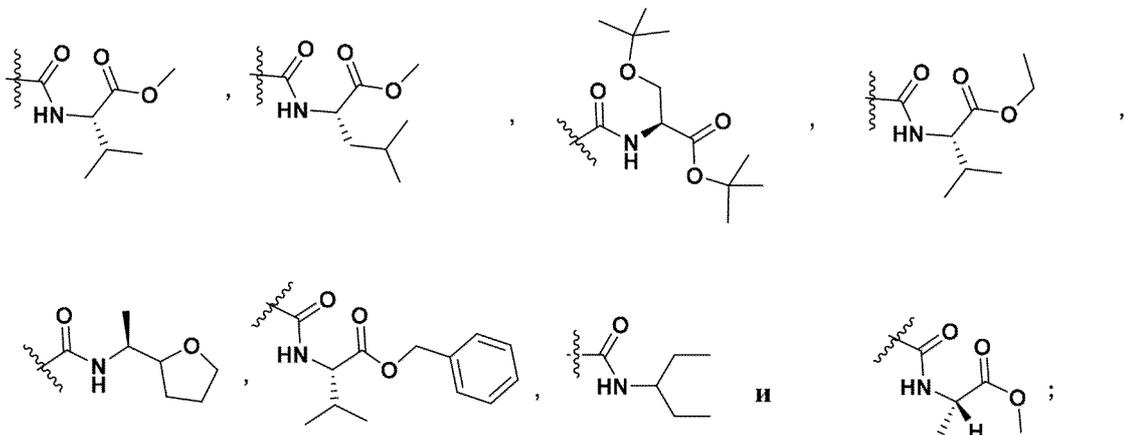


(IIb)

где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из



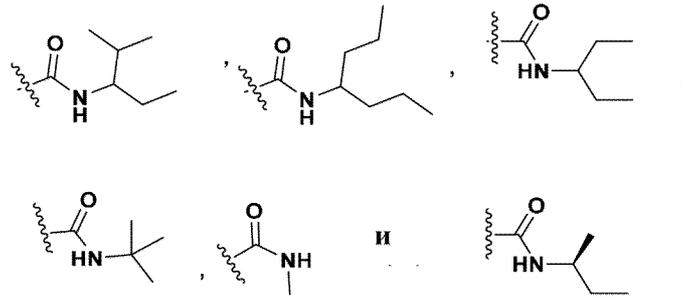
$R^4$  выбран из группы, состоящей из



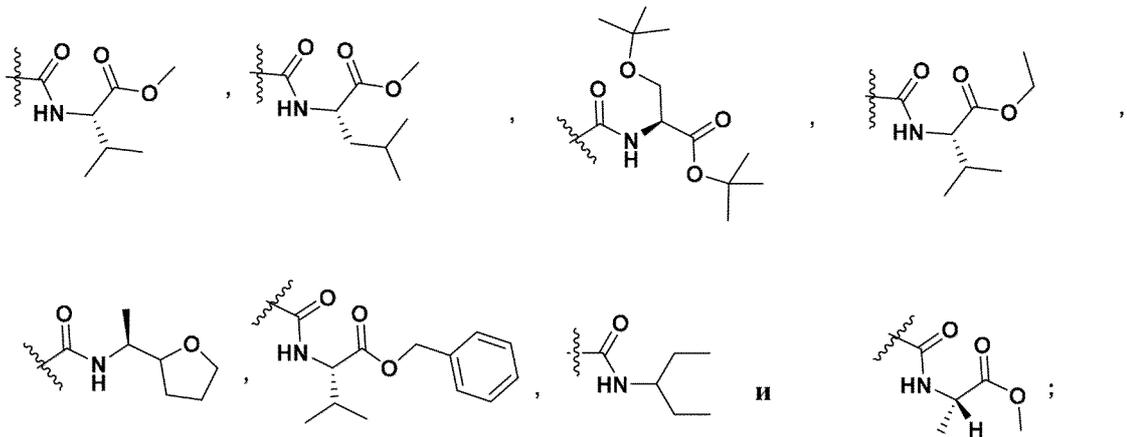




R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из



R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

17. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-циклопентил-2-(3-(5-(циклопентилкарбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-(((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(2-метилпентан-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-(бензиламино)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((1-циклопропил-2-метоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

бензил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

этил-(1-(2-(бензилокси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(2-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(1-(2-((диэтоксифосфорил)окси)этил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((циклобутилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-O-(трет-бутил)-N-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-серината;

2-(3-(3-([1,1'-би(циклопропан)]-1-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(4-(пентан-3-илкарбамоил)пиридин-2-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(дициклопропилметил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-циклопропилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(3-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-О-(трет-бутил)-N-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-серината;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(2-метилпентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(трет-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-метионината;

трет-бутил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцилглицината;

этил-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-2-(3-(3-(((S)-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((1-цианопропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((R)-1-((2R,5R)-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(птолил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(R)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(1-(4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

диэтил-2,2'-((2,2'-(1,3-фенилен)бис(оксазол-2,5-диил-5-карбонил))бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(3-метилбутаноат);

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(S)-3-циклогексил-2-(2-(3-(3-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(1-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

трет-бутил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцилглицината;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2,2'-(2-метил-1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид);

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2-дифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-метил-4-фенилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2,2'-(1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид);

2-(3-(3-((1-метокси-3-метилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(3-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((2-изопропоксиэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(циклогексилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-4-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутаноата;

2-(3-(3-((1-циклобутилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

N-(4-фторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((2-метилпентан-3-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(S)-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноата;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(1-фенилэтил)оксазол-5-карбоксамид;

изопропил-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((1-метоксипропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

N-(гептан-4-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(гептан-4-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(4-((1-циклопропилэтил)карбамоил)тиазол-2-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(5-((циклогексилметил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(2-метил-4-фенилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-6-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)гексаноата;

(S)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-(((R)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

2-(3-(3-(2-изопропилпирролидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((дициклопропилметил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(3-(трифторметил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

N-(3-цианофенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(1-(2-(бензилокси)этил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-((1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-аланината;

2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-N-(адамантан-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо;

этил-(R)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)фенилаланината;

2-(3-(3-(трет-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(дициклопропилметил)оксазол-5-карбоксамидо;

(S)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо;

метил-N-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-S-метил-D-цистеината;

2-(3-(4-(2-метоксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

N-циклопентил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо;

метил-(5-(3-(5-(((S)-1-этокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-лейцината;

(R)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

N-(3,5-диметилфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо;

(S)-2-(3-(4-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

этил-3-метил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

этил-(2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

трет-бутил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

этил-(2-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

2-(3-(3-((4-фторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамидо;

этил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-N-((S)-3-метилбутан-2-ил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-D-метионината;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-фенилаланината;

этил-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((1S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

диаллил-2,2'-((2,2'-(1,3-фенилен)бис(оксазол-2,5-диил-5-карбонил))бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(3-метилбутаноат);

2-(3-(3-((2-(трет-бутилтио)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(4-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

изопропил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)глицината;

метил-(S)-3-циклогексил-2-(2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид)пропаноата;

метил-(2-(3-(3-(((S)-1-метокси-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-лейцината;

2-(3-(3-((2,6-дифторбензил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-2-(3-(3-(втор-бутилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((2-метокси-2-метилпропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

метил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

бензил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-аланината;

трет-бутил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-валината;

метил-(R)-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

(S)-N-(втор-бутил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((3-изопропоксифенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((R)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(циклопентилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-((циклопропил(тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

этил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-аланината;

2-(3-(3-(3,3-диметилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-([1,1'-би(циклопропан)]-1-ил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

бензил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-аланината;

(S)-2-(3-(3-((1-циклогексилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-((1-метилциклогексил)метил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклогексилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)-L-фенилаланината;

трет-бутил-1-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;

метил-(S)-1-(2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоксилата;

N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((1-метилциклопропил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-D-валината;

N-бензил-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(2-(3-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(S)-2-(3-(3-((3,3-диметилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

этил-(2-(3-(5-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-валината;

(R)-N-(3-метилбутан-2-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(((1-морфолиноциклогексил)метил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((1-фенилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-((3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(3-(бензилкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(1-циклопропилпропил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(S)-3-циклогексил-2-(5-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)пропаноата;

2-(3-(3-((циклогексилметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(3-хлорфенил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

метил-(R)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

2,2'-(4-фтор-1,3-фенилен)бис(N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид);

N-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-2-метил-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)пропаноата;

трет-бутил-2-(5-(пентан-3-илкарбамоил)-3-(3-(5-(пентан-3-илкарбамоил)оксазол-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(S)-2-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамидо)-2-фенилацетата;

N-(изоксазол-3-ил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(5-((1-циклопропилэтил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид;

этил-(2-(3-(3-(пентан-3-илкарбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбонил)-L-фенилаланината и

2-(3-(3-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пентан-3-ил)оксазол-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сокристалл.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных фармацевтических средств.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств выбраны из муколитического(муколитических) средства(средств), небулизированного гипертонического солевого раствора, бронходилататора(бронходилататоров), антибиотика(антибиотиков), противомикробного(противомикробных)

средства(средств), модулятора(модуляторов) CFTR и противовоспалительного(противовоспалительных) средства(средств).

21. Фармацевтическая композиция по п. 19, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств представляют собой модулятор(модуляторы) CFTR.

22. Фармацевтическая композиция по п. 19, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств представляют собой корректор(корректоры) CFTR.

23. Фармацевтическая композиция по п. 19, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств представляют собой средство(средства), потенцирующее(потенцирующие) CFTR.

24. Фармацевтическая композиция по п. 19, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств предусматривают средство(средства), увеличивающее(увеличивающие) экспрессию CFTR.

25. Способ лечения заболевания, ассоциированного с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сокристалла по любому из пп. 1-17 или фармацевтической композиции по любому из пп. 18-24.

26. Способ по п. 25, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, выбрано из муковисцидоза, астмы, бронхоэктаза, COPD и хронического бронхита.

27. Способ по п. 26, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, представляет собой муковисцидоз или COPD.

28. Способ по п. 26, где заболевание, ассоциированное с нарушенным мукоцилиарным клиренсом, представляет собой муковисцидоз.

29. Способ по п. 25, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств перед введением, параллельно с введением или после введения соединения по любому из пп. 1-17 или фармацевтической композиции по любому из пп. 18-24.

30. Способ по п. 29, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств выбраны из муколитического(муколитических) средства(средств), небулизированного гипертонического солевого раствора, бронходилататора(бронходилататоров), антибиотика(антибиотиков), противоинфекционного(противоинфекционных) средства(средств), модулятора(модуляторов) CFTR и противовоспалительного(противовоспалительных) средства(средств).

31. Способ по п. 29, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств представляют собой модулятор(модуляторы) CFTR.

32. Способ по п. 29, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств представляют собой средство(средства), потенцирующее(потенцирующие)

CFTR.

33. Способ по п. 29, где одно или несколько дополнительных фармацевтических средств предусматривают средство(средства), увеличивающее(увеличивающие) экспрессию CFTR.

34. Моногидратная форма свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $24,6^\circ$ .

35. Моногидратная форма по п. 34, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $7,6^\circ$ , приблизительно  $12,0^\circ$ , приблизительно  $15,6^\circ$ , приблизительно  $16,6^\circ$ , приблизительно  $18,6^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $21,5^\circ$  и приблизительно  $23,1^\circ$ .

36. Моногидратная форма по п. 34, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1A.

37. Моногидратная форма по п. 34, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $104,6^\circ\text{C}$ .

38. Моногидратная форма по п. 34, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1B.

39. Моногидратная форма по п. 34, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 1C.

40. Метастабильная гидратная форма свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где метастабильная гидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,0^\circ$ .

41. Метастабильная гидратная форма по п. 40, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,3^\circ$ , приблизительно  $18,9^\circ$ , приблизительно  $19,1^\circ$  и приблизительно  $20,6^\circ$ .

42. Метастабильная гидратная форма по п. 40, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2A.

43. Метастабильная гидратная форма по п. 40, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы

при приблизительно 34,0°C и второе начало эндотермы при 159,0°C.

44. Метастабильная гидратная форма по п. 40, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 2В.

45. Безводная форма А свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно 6,2°.

46. Безводная форма А по п. 45, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно 13,5°, приблизительно 16,5°, приблизительно 18,5°, приблизительно 18,9°, приблизительно 20,4° и приблизительно 24,8°.

47. Безводная форма А по п. 45, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3А.

48. Безводная форма А по п. 45, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно 191,6°C.

49. Безводная форма А по п. 45, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 3В.

50. Безводная форма В свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно 5,1°.

51. Безводная форма В по п. 50, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно 8,5°, приблизительно 15,3°, приблизительно 17,6°, приблизительно 19,5° и приблизительно 21,0°.

52. Безводная форма А по п. 50, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4А.

53. Безводная форма В по п. 50, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно 159,2°C.

54. Безводная форма В по п. 50, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 4В.

55. Безводная форма С свободного основания N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-

тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где моногидратная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $5,4^\circ$ .

56. Безводная форма С по п. 55, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $14,8^\circ$ , приблизительно  $15,1^\circ$ , приблизительно  $16,9^\circ$ , приблизительно  $18,5^\circ$  и приблизительно  $19,6^\circ$ .

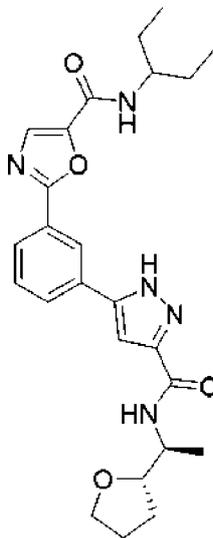
57. Безводная форма С по п. 55, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5А.

58. Безводная форма С по п. 55, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей начало эндотермы при приблизительно  $166,2^\circ\text{C}$ .

59. Безводная форма С по п. 55, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая является по сути такой, как показана на фигуре 5В.

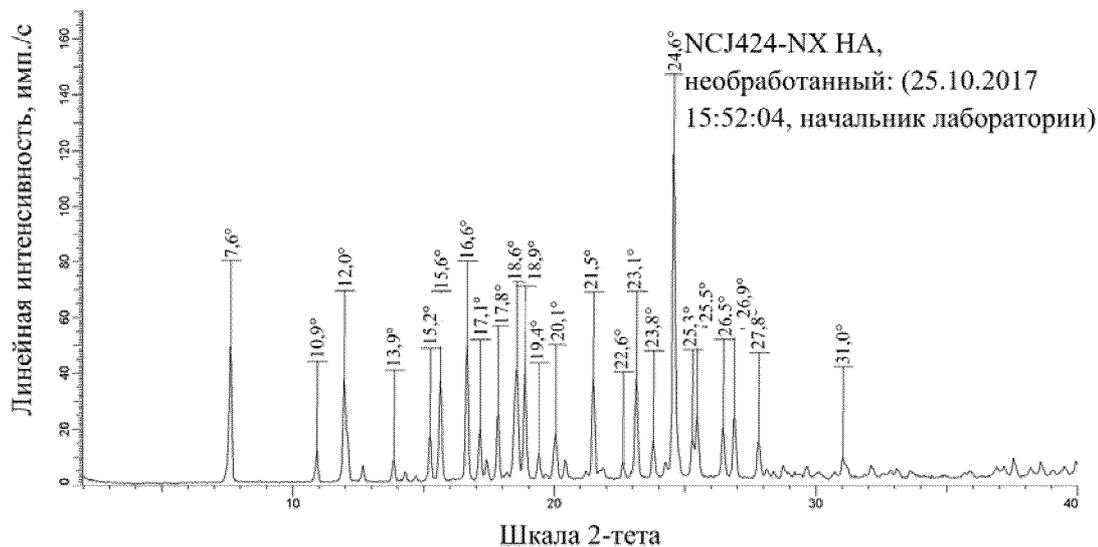
60. Твердая форма N-(пентан-3-ил)-2-(3-(3-(((S)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)этил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)оксазол-5-карбоксамид, где твердая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при приблизительно  $24,6^\circ$ .

61. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой

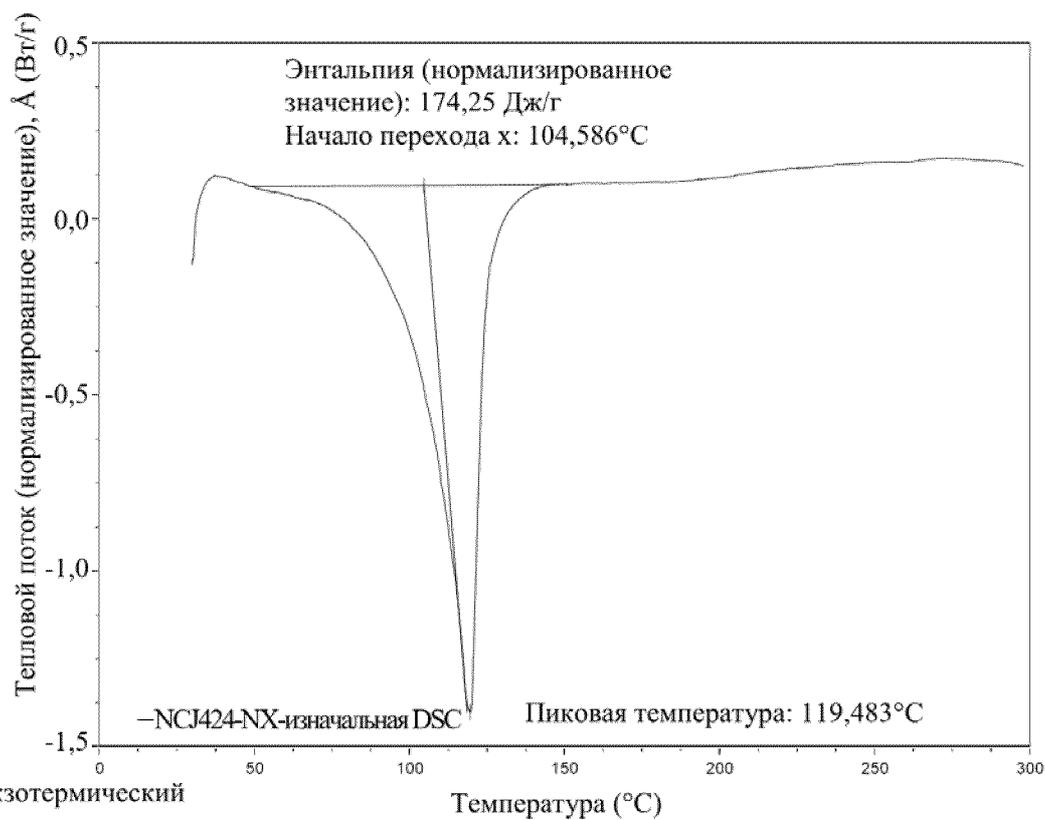


По доверенности

Фигура 1А

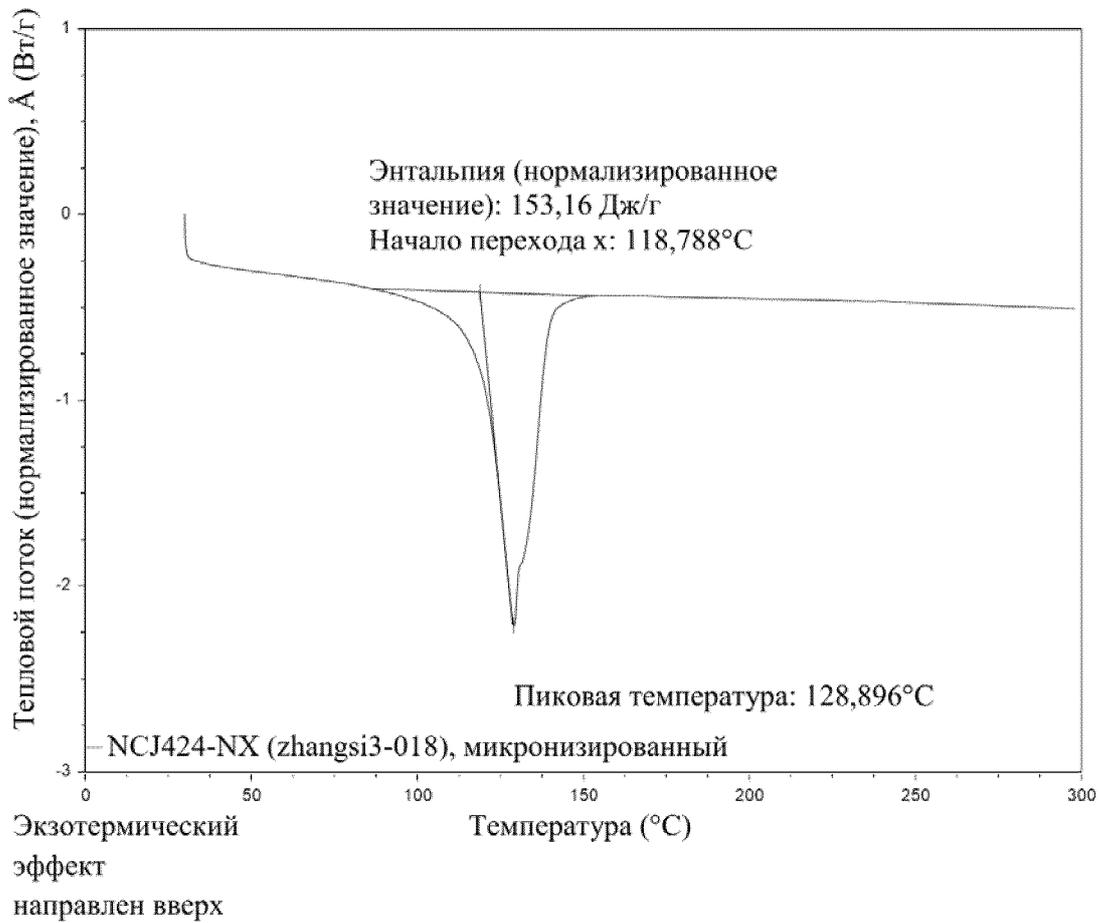


Фигура 1В

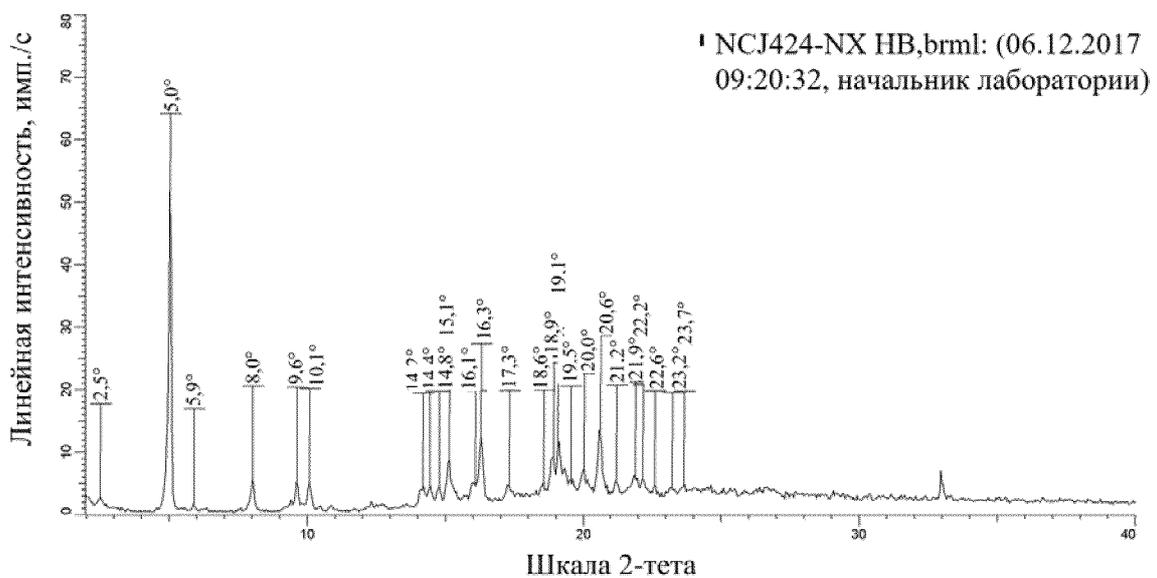


Экзотермический  
эффект направлен  
вверх

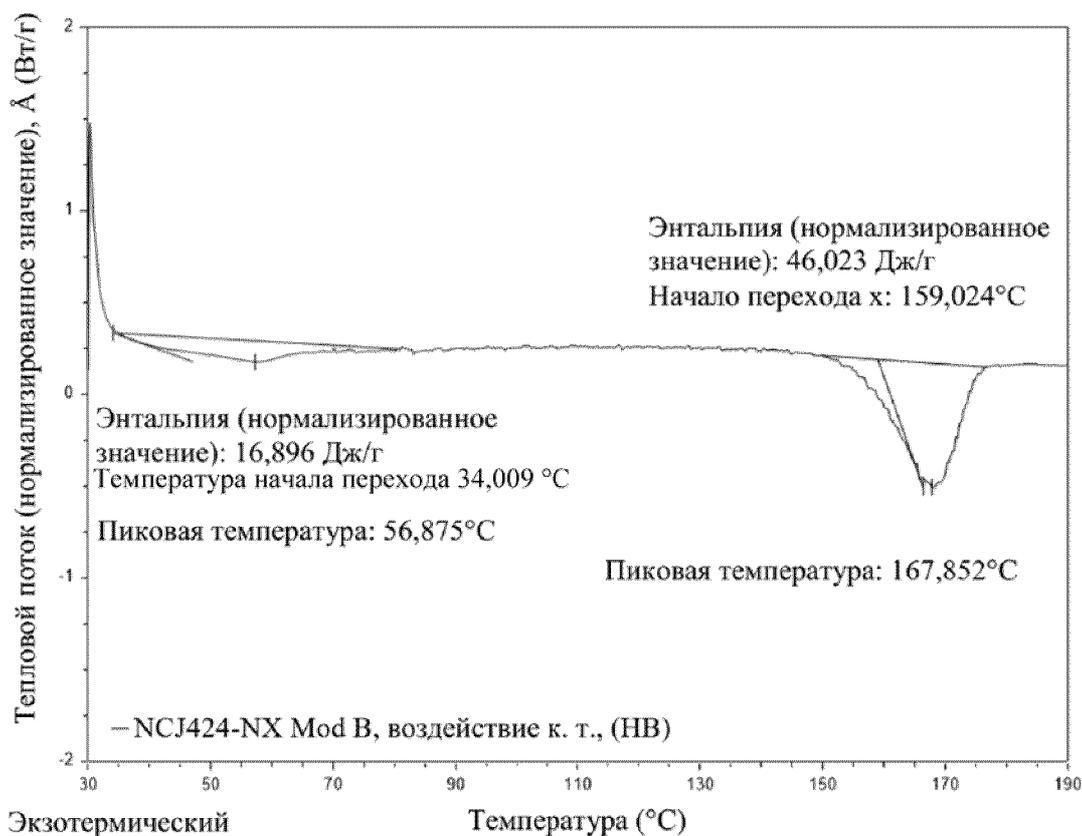
Фигура 1С



Фигура 2А

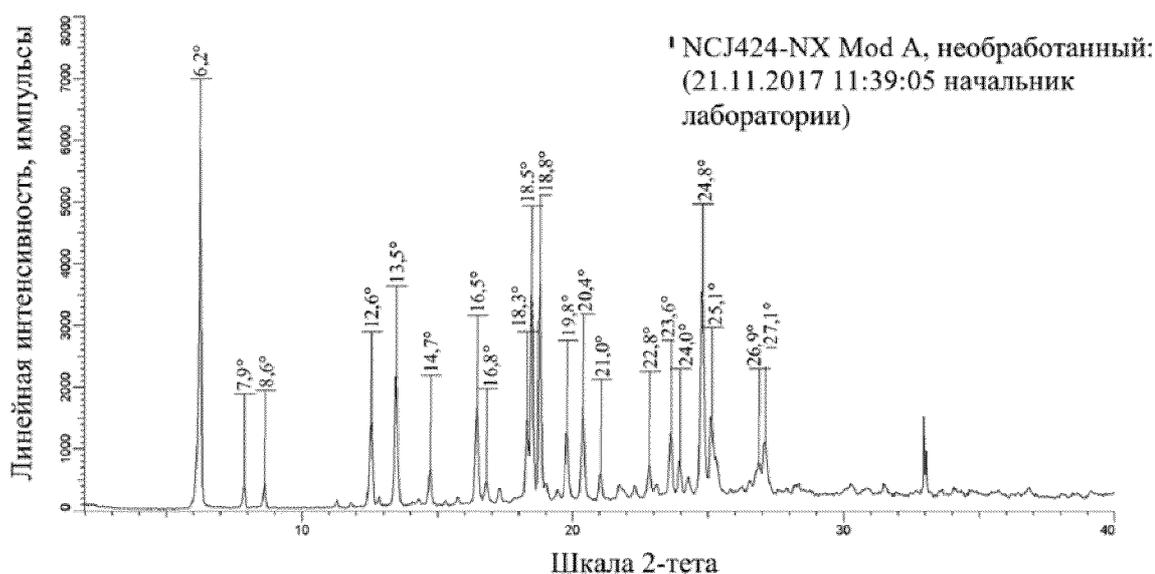


Фигура 2В

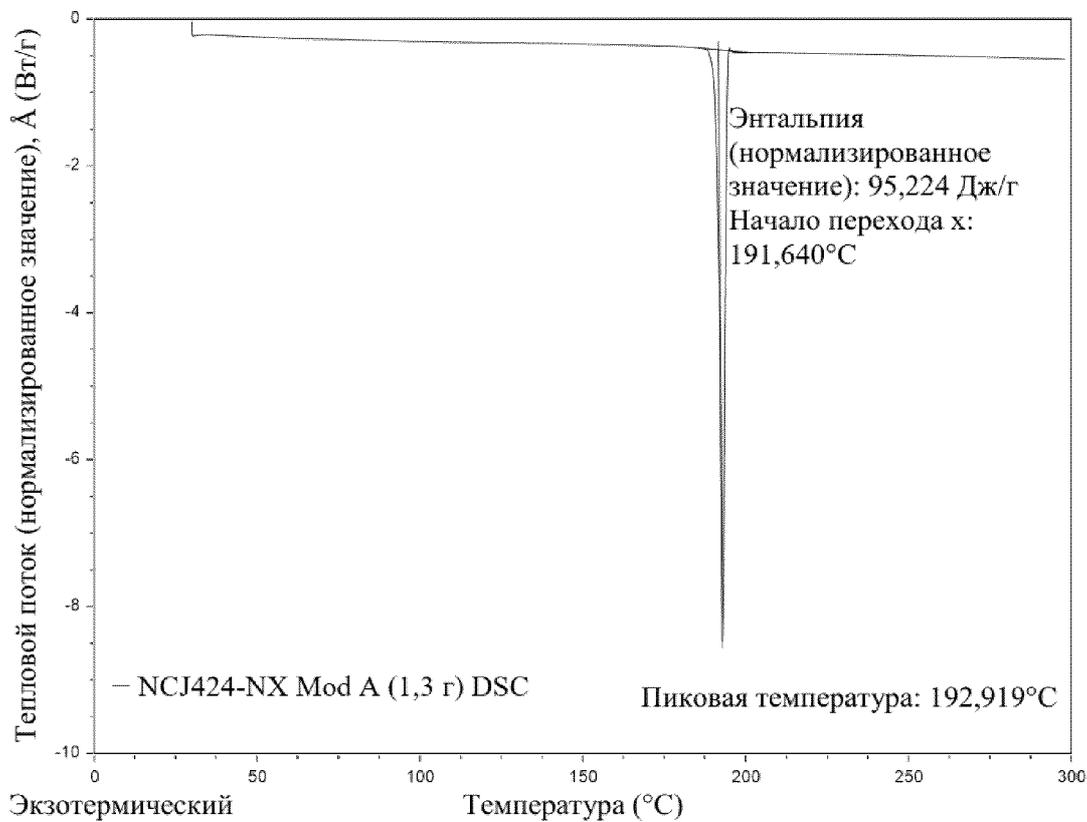


Экзотермический  
эффект направлен  
вверх

Фигура 3А

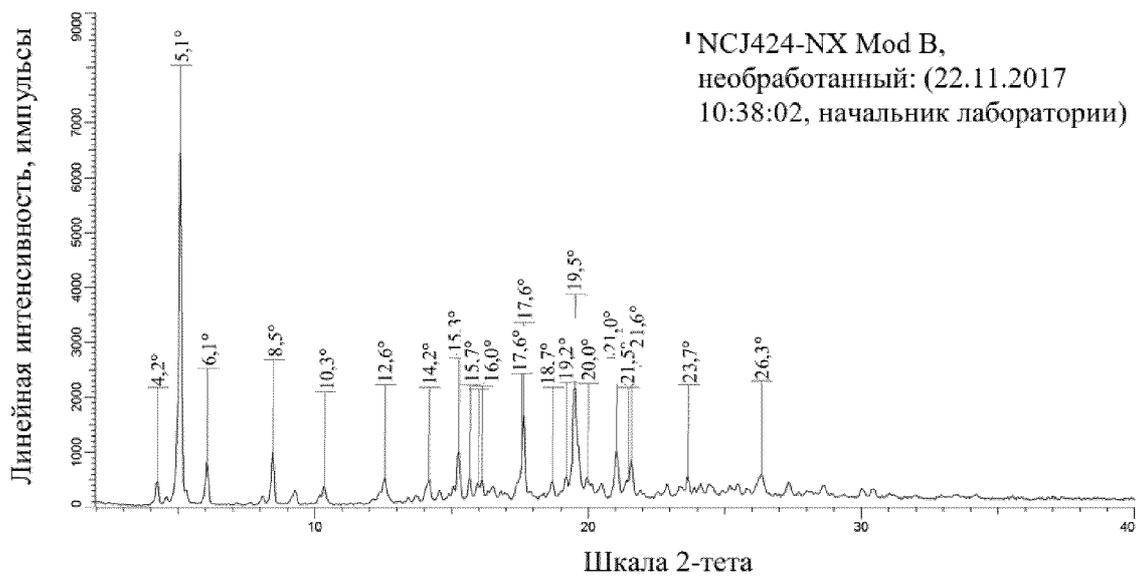


Фигура 3В

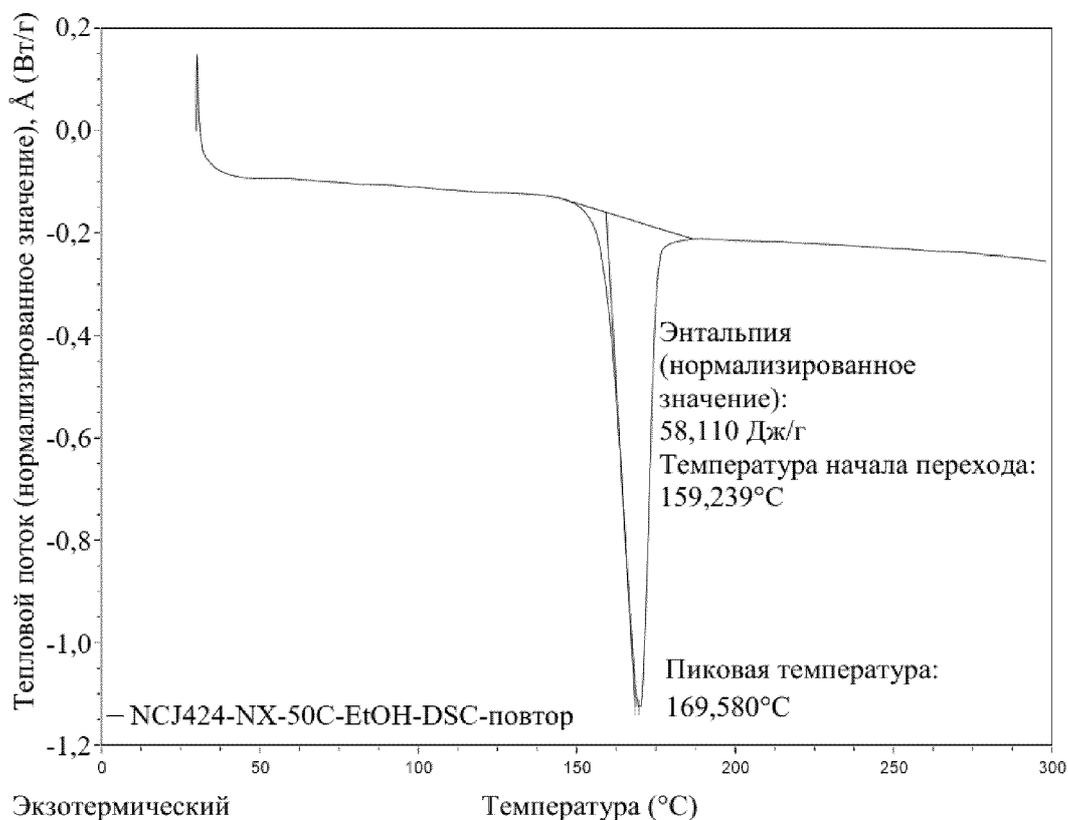


Экзотермический  
эффект направлен  
вверх

Фигура 4А

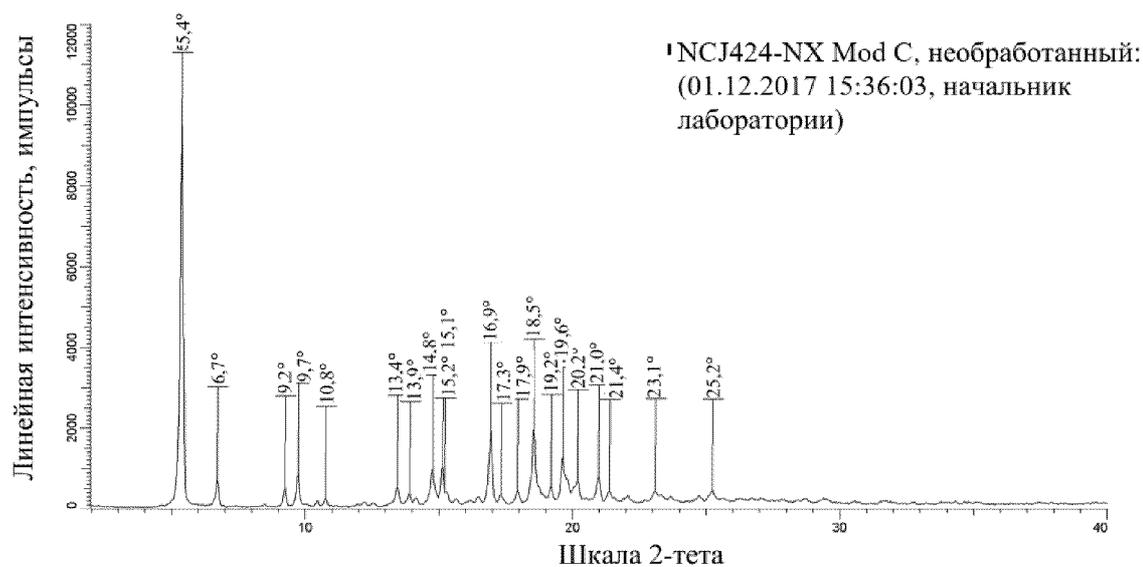


Фигура 4В

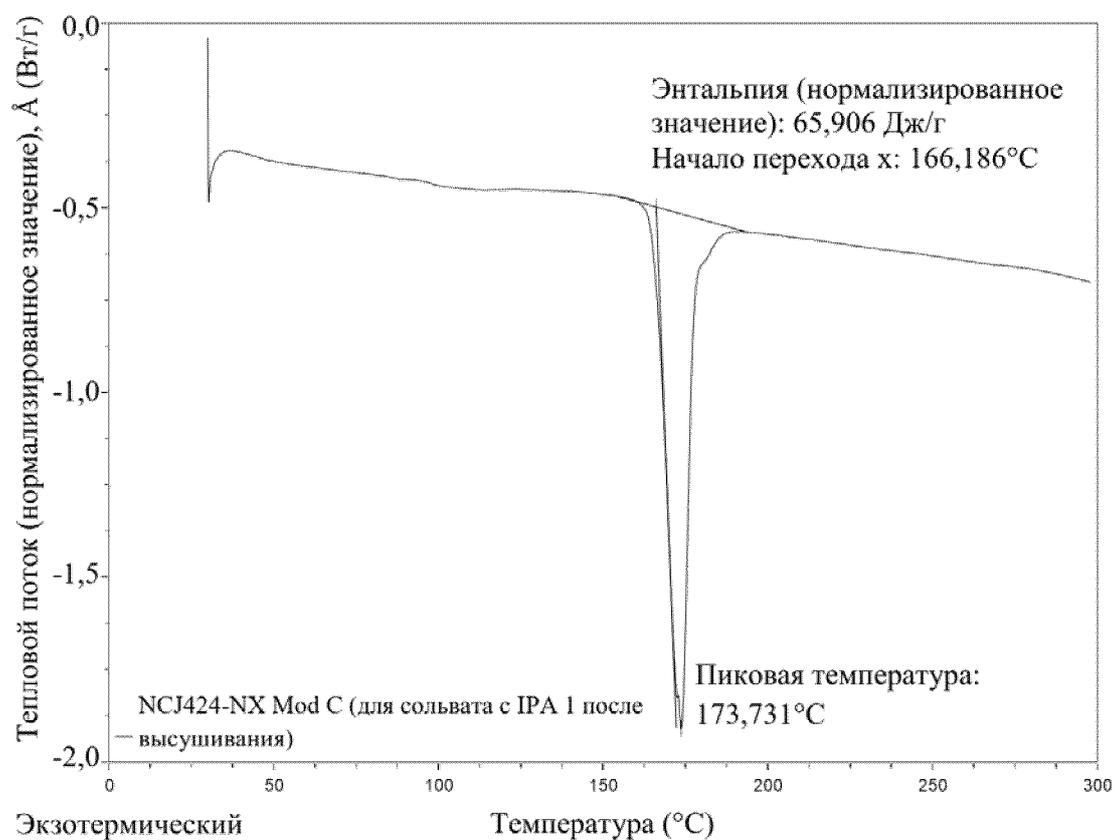


Экзотермический эффект направлен вверх

Фигура 5А



Фигура 5В



Экзотермический  
эффект направлен  
вверх