

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490102 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.20

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.01

(51) Int. Cl. C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 249/12 (2006.01)  
A61K 31/4196 (2006.01)  
A61P 11/08 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(54) 2,4-ДИГИДРО-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ P2X7

(31) 21194819.5

(32) 2021.09.03

(33) EP

(86) PCT/EP2022/074293

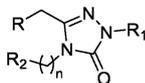
(87) WO 2023/031319 2023.03.09

(71) Заявитель:  
БРЕЙЕ ТЕРАПЬЮТИКС АПС (DK)

(72) Изобретатель:  
Каталани Мария Пиа, Певарелло  
Паоло, Содано Марианджела (IT)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к новым 2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-оновым соединениям формулы (I)



обладающим антагонистическими свойствами в отношении рецептора P2X7 (P2X7), фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, химическим способам получения указанных соединений и их применению для лечения или профилактики заболеваний, связанных с активностью рецептора P2X7, у животных, в частности у людей.

A1

202490102

202490102

A1

## 2,4-ДИГИДРО-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ P2X7

Настоящее изобретение относится к новым 2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-оновым соединениям формулы (I), обладающим антагонистическими свойствами в отношении рецептора P2X7 (P2X7), фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, химическим способам получения указанных соединений и их  
5 применению для лечения или профилактики заболеваний, связанных с активностью рецептора P2X7, у животных, в частности, у человека.

P2X7 принадлежит к семейству ионотропных рецепторов P2X. P2X7 активируется внеклеточными нуклеотидами, особенно аденозинтрифосфатом (АТФ). P2X7 отличается от других членов семейства P2X специфической  
10 локализацией (в частности, в ЦНС и иммунокомпетентных клетках), высокими концентрациями АТФ (в mM диапазоне), необходимыми для его активации, а также способностью образовывать большие поры при длительной или многократной стимуляции. P2X7 представляет собой лиганд-зависимый ионный канал и присутствует в различных типах клеток, в основном в тех клетках, которые, как  
15 известно, участвуют в воспалительном и/или иммунном процессе, в частности, в макрофагах, тучных клетках и лимфоцитах (Т и В). Активация рецептора P2X7 внеклеточными нуклеотидами, например, АТФ, приводит к высвобождению интерлейкина-1 $\beta$  (1L-1 $\beta$ ) и образованию гигантских клеток (макрофаги/микроглиальные клетки), дегрануляции (тучные клетки) и shedding  
20 молекул L-селектина (лимфоциты). Рецепторы P2X7 также расположены на антигенпрезентирующих клетках (APC), кератиноцитах, ацинарных клетках слюнных желез (клетках околоушной железы), гепатоцитах, эритроцитах, эритролейкемических клетках, моноцитах, фибробластах, клетках костного мозга, нейронах и мезангиальных клетках почек. Рецептор P2X7 также известен как  
25 болевой датчик в нервной системе. Эксперименты с применением мышей с дефицитом P2X7 демонстрируют роль P2X7 в развитии боли, поскольку указанные

мышцы были защищены от развития как воспалительной боли, вызванной адьювантом, так и нейропатической боли, вызванной частичным лигированием нерва. Также появляется все больше доказательств того, что P2X7 или его нижележащие эффекторы, такие как IL-1 $\beta$ , участвуют в патофизиологии некоторых неврологических расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (J.I. Diaz-Hernandez *et al.*, *Neurobiol. Aging* 2012, 1816-1828: *In vivo* P2X7 inhibition reduces A $\beta$  plaques in AD through GSK3 $\beta$ ). Полагают, что P2X7 играет важную функцию в нейротрансмиссии в ЦНС посредством его активации на постсинаптических и/или пресинаптических нейронах и глии.

10           Появились данные, полученные при помощи гибридизации *in situ*, о том, что мРНК рецептора P2X7 широко распространена по всему головному мозгу крысы. В частности, области высокой экспрессии мРНК P2X7 были обнаружены в переднем обонятельном ядре, коре головного мозга, грушевидной коре (Pir), латеральном перегородочном ядре (LS), слоях пирамидальных клеток гиппокампа CA1, CA3, 15 CA4, ядрах моста, наружном клиновидном ядре и медиальном вестибулярном ядре. Сигналы гибридизации P2X7 наблюдали также в мотонейронах тройничного двигательного ядра, лицевого ядра, подъязычного ядра и переднего рога спинного мозга.

                  Следовательно, существует терапевтическое обоснование применения 20 антагонистов P2X7 для лечения различных болезненных состояний. Указанные состояния включают, но не ограничиваются ими, заболевания, связанные с ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, церебральная ишемия, травма головы, менингит, расстройства сна, расстройства настроения и тревожные 25 расстройства, невровоспаление, индуцированное ВИЧ-инфекцией, и хроническая нейропатическая и воспалительная боль. Кроме того, периферические воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз, аллергический

дерматит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, гиперреактивность дыхательных путей, септический шок, бронхит, гломерулонефрит, синдром раздраженного кишечника, жировую болезнь печени, фиброз печени, повреждение кожи, эмфизему легких, мышечную дистрофию, фиброз, атеросклероз, ожоговое повреждение, болезнь Крона, язвенный колит, возрастную макулярную дегенерацию, рост и метастазирование злокачественных клеток, синдром Шегрена, миобластный лейкоз, диабет, остеопороз, ишемическую болезнь сердца, представляют собой примеры участия рецепторов P2X7. С учетом клинической важности P2X7, идентификация соединений, которые модулируют функцию рецептора P2X7, представляет собой привлекательный путь для разработки новых терапевтических агентов.

Ингибиторы P2X7 описаны в различных патентных заявках:

в документе № WO2004099146 описаны бензамидные ингибиторы рецептора P2X7 и их применение для лечения воспалительных заболеваний;

15 в документе № WO2009108551 описаны аналоги гетероариламида и их применение при состояниях, опосредованных рецептором P2X7;

в документе № WO2009132000 описаны хинолин- и изохинолинзамещенные антагонисты рецептора P2X7 и их применение при состояниях, опосредованных рецептором P2X7;

20 в документе № WO2015119018 описаны тиазольные и оксазольные производные в качестве антагонистов рецептора P2X7 и их применение при состояниях, опосредованных рецептором P2X7;

в документе № WO2015/099107 A1 описаны пиримидинозамещенные антагонисты рецептора P2X7 и их применение при состояниях, опосредованных рецептором P2X7;

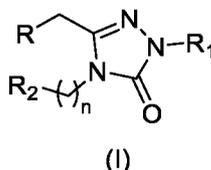
25 в документе № WO2018202694A1 описаны оксадиазолиноновые антагонисты рецептора P2X7 и их применение при состояниях, опосредованных рецептором P2X7.

Тем не менее, все еще существует неудовлетворенная потребность в соединениях, которые способны оказывать эффективное антагонистическое действие в отношении P2X7 и которые можно доставлять в различные органы-мишени, которые являются участками патологии, опосредованной P2X7, включая 5 головной мозг. Такие соединения предложены в настоящем документе.

Ниже представлены различные варианты реализации настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к 2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-оновым соединениям следующей формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям:

10



включая любую их стереохимически изомерную форму, где:

R представляет собой ароматическое, алифатическое, гетероароматическое или гетероалифатическое кольцо, необязательно замещенное одним или более 15 заместителями, выбранными из:

галогена;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более 20 заместителями, выбранными из:

галогена;

OR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

группы NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, 25 необязательно замещенный одним или более галогенами;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

фенильного кольца, необязательно замещенного галогеном;

$n$  равно 1 или 2; предпочтительно  $n$  равно 1;

$R_2$  выбран из ароматического, гетероароматического, алифатического и гетероалифатического моноциклического или бициклического кольца, 5 необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из:

галогена;

$C_1$ - $C_4$  алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами; и

гетероароматического кольца, необязательно замещенного одним или более галогенами;

10 или  $R_2$  представляет собой -ОН.

В предыдущих определениях:

Термины «галоген-», «галоген» и «галогенид», которые можно применять взаимозаменяемо, относятся к фтор-, хлор-, бром- или йод-.

15 Термин «стереохимически изомерные формы», применяемый ранее в настоящем документе, определяет все возможные изомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (I). Если не указано иное, химическое обозначение соединений обозначает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, при этом указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры. В частности, стереогенные центры 20 могут иметь *R*- или *S*-конфигурацию; заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь как *цис*-, так и *транс*-конфигурацию.

Стереохимически изомерные формы соединений формулы (I), очевидно, включены в объем настоящего изобретения.

25 Абсолютная стереохимическая конфигурация соединений формулы (I) и промежуточных соединений, применяемых для их получения, может легко быть определена специалистами в данной области техники с применением хорошо известных способов, таких как, например, дифракция рентгеновских лучей.

Кроме того, некоторые соединения формулы (I) и некоторые промежуточные

соединения, применяемые для их получения, могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые полиморфные формы, обладающие свойствами, полезными при лечении состояний, указанных выше.

5           Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли, указанные выше в настоящем документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые способны образовывать соединения формулы (I). Указанные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно удобно получать путем обработки основной формы такой

10           подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и т.п. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая),

15           малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, трифторметансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *n*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *n*-аминосалициловая, памовая и т.п. кислоты.

И наоборот, указанные солевые формы можно превращать путем обработки

20           соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин «сольват» применяют в настоящем документе для описания молекулярной ассоциации, включающей соединение согласно настоящему изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого

25           растворителя, например, воды или этанола. Термин «гидрат» применяют, когда указанный растворитель представляет собой воду.

Предпочтительно R представляет собой фенил, пиридинил, циклогексил, циклогептил, пиперидинил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или

более заместителями, выбранными из:

галогена, предпочтительно Cl и F;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно метила или трифторметила.

5 n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1.

Предпочтительно R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, предпочтительно метил или этил, необязательно замещенный:

одним или более галогенами, предпочтительно F,

10 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкилом, предпочтительно циклопропил, необязательно замещенным галогеном, предпочтительно F, или фенильным кольцом.

Предпочтительно R<sub>2</sub> выбран из ароматического, алифатического, гетероароматического или гетероалифатического кольца, выбранного из фенила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> бициклоалканила, пиридинила, пиперидинила, 15 тетрагидрофуранила и морфолинила, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, гетероароматического кольца, необязательно замещенного галогеном, и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена, или R<sub>2</sub> представляет собой -ОН.

Предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения относится к 20 соединениям формулы (I), как определено выше, где:

R выбран из циклогептила, циклогексила или фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F или Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, предпочтительно метилом, необязательно замещенным галогеном, предпочтительно F;

25 R<sub>1</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила или этила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F; C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкила, предпочтительно циклопропила, необязательно замещенного галогеном, предпочтительно F, или фенильным кольцом;

n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1.

R<sub>2</sub> выбран из:

- 5 - фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, предпочтительно F или Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F, и пиримидинила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;
- 10 - пиридинила, необязательно замещенного одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилами, предпочтительно метилом, необязательно замещенным одним или более галогенами, предпочтительно F;
- пиперидинила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, предпочтительно метилом;
- циклогексила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, предпочтительно F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила, необязательно замещенного галогеном, предпочтительно F;
- 15 - циклопропила, циклопентила или циклогептила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;
- тетрагидрофуранила;
- 20 - морфолинила, необязательно замещенного одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилами, предпочтительно метилом;
- бицикло[3.1.0]гексан-3-ила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;
- спиро[2.5]октан-6-ила; и
- 25 - -ОН.

Другой предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), как определено выше, где:

R выбран из циклогексила, 4,4-дифторциклогексила, циклогептила, 2-хлор-6-

фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, 2-фторфенила, 4-фторфенила, 2-хлорфенила, 2-трифторметилфенила;

R<sub>1</sub> выбран из водорода, метила, этила, 2,2,2-трифторэтила, циклопропилметила, бензила, 3,3,3-трифторпропила, 2,2-дифторэтила;

5 n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1.

R<sub>2</sub> выбран из 4-фторфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-трифторметилфенила, 2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)фенила, 2-метилпиридин-3-ила, циклогексила, 4,4-дифторциклогексила, 3,3-дифторциклопентила, 6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 4-фторциклогексила, 4-трифторметилциклогексила, циклогептила, 2-  
10 (трифторметил)пиридин-4-ила, 4-спиро[2,5]октан-6-ила, 4,4-диметилциклогексила, тетрагидрофуран-2-ила, 1-метилпиперидин-2-ила, морфолинила, 2,2-диметилциклогексила, 3,3-диметилморфолинила, циклогептилметила и ОН.

Наиболее предпочтительно соединение формулы (I) согласно настоящему  
15 изобретению выбрано из группы, состоящей из:

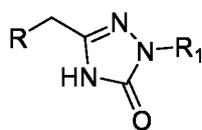
Пример	Название по номенклатуре IUPAC
1	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
2	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
3	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
4	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
5	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
6	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4-фторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
7	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((4-трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
8	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
9	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-

Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
10	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
11	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
12	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
13	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
14	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
15	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
16	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
17	4-(циклогексилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
18	4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
19	4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
20	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
21	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
22	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(2-морфолиноэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
23	4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
24	4-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
25	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
26	4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
27	4-(циклогексилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
28	4-(циклогептилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
29	4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
30	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(3,3-диметилморфолино)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
31	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
32	4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
33	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-

Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
34	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
35	5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
36	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
37	4-(циклогептилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
38	4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
39	4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
40	2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
41	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
42	5-(2-хлорбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
43	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
44	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
45	4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
46	4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
47	5-(2-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
48	2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
49	4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
50	2-бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
51	5-(2-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
52	5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
53	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
54	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
55	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
56	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метил-4-[(1-

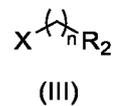
Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	метилциклогептил)метил]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
57	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
58	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2-дифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
59	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
60	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
61	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
62	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
63	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
64	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
65	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
66	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-(циклопропилметил)-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
67	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
68	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
69	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4-трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
70	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
71	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он

Соединения формулы (I) обычно можно получать путем взаимодействия соединения формулы (II):



(II)

где R и R<sub>1</sub> являются такими, как определено выше, с соединением формулы (III):

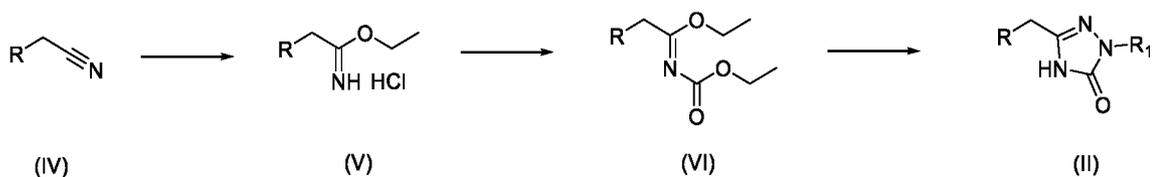


5 где R<sub>2</sub> и n являются такими, как определено выше, и X представляет собой подходящую уходящую группу; и необязательно превращения полученного соединения формулы (I) в его аддитивную соль и/или получения его стереохимически изомерных форм.

X в соединении формулы (III) представляет собой подходящую уходящую  
10 группу, такую как, например, галоген-, например, хлор-, бром-, или, в некоторых случаях, X также может представлять собой спирт и т.п. реакционноспособные уходящие группы. Реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) можно проводить в инертном к реакции растворителе, таком как, например, ацетонитрил или ДМФА, и необязательно в присутствии подходящего основания,  
15 такого как, например, карбонат калия или метоксид натрия. Перемешивание может увеличивать скорость реакции. Реакцию удобно проводить при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры обратной конденсации реакционной смеси.

Соединения формулы (III) известны в данной области техники.

20 Соединения формулы (II) можно получать по следующей схеме:



Соединения формулы (II), где R и R<sub>1</sub> являются такими, как определено в формуле (I), можно получать путем циклизации соответствующих производных  
25 этил-N-(этоксикарбонил)имидата (VI).

Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, в присутствии производных гидразина и ТЭА в качестве основания, предпочтительно при температуре обратной конденсации.

Соединения формулы (VI), где R является таким, как определено в формуле (I), можно получать из соединений формулы (V) путем реакции с этилхлорформиатом в присутствии третичного амина, например, диизопропилэтиламина, в инертном растворителе, например, дихлорметане, предпочтительно при 0-20°C.

Соединения формулы (V), где R является таким, как определено в формуле (I), можно получать из подходящего нитрильного производного (IV) путем реакции с ацетилхлоридом с применением EtOH в качестве растворителя, предпочтительно при комнатной температуре.

Нитрильное производное (IV) является известным соединением и коммерчески доступно или может быть получено при помощи обычных реакционных процедур, общеизвестных в данной области техники. Соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомерные формы обладают антагонистическими свойствами в отношении рецептора P2X7, как показано в фармакологических примерах. Другими примерами известных в данной области техники реакций превращения групп для превращения соединений формулы (I) в другие соединения формулы (I) являются гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот до соответствующей карбоновой кислоты или спирта; гидролиз амидов до соответствующих карбоновых кислот или аминов; спирты можно превращать в сложные и простые эфиры; первичные амины можно превращать во вторичные или третичные амины; двойные связи можно гидрировать до соответствующей одинарной связи. Исходные материалы и некоторые из промежуточных соединений представляют собой известные соединения и коммерчески доступны или могут быть получены при помощи обычных реакционных процедур, общеизвестных в данной области техники. Соединения

формулы (I), полученные при помощи описанных выше способов, можно синтезировать в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделять друг от друга при помощи известных в данной области техники процедур разделения. Те соединения формулы (I), которые получены в рацемической форме, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей впоследствии разделяют, например, путем селективной или фракционной кристаллизации, и энантиомеры высвобождаются из них под действием щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Предпочтительно, если желателен конкретный стереоизомер, указанное соединение синтезируют при помощи стереоспецифических способов получения. В указанных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные материалы. При получении соединений формулы I и описанных в настоящем документе исходных материалов и/или промежуточных соединений может являться полезным защищать определенные группы, которые чувствительны к условиям реакции. Оценка полезности необязательной защиты, а также выбор подходящего защитного агента в соответствии с реакцией, проводимой при получении соединений согласно настоящему изобретению, и функциональной группой, подлежащей защите, находятся в пределах общеизвестных знаний специалиста. Удаление необязательных защитных групп проводят при помощи обычных способов. Общие сведения о применении защитных групп в органической химии см. в Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991.

Получение солей соединений формулы I осуществляют при помощи

известных способов. Поэтому соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению подходят для применения в качестве лекарственных средств, особенно для лечения состояний или заболеваний, опосредованных рецептором P2X7, в частности, с антагонистической активностью в отношении рецептора P2X7.

5 Соответственно соединения согласно настоящему изобретению можно применять для производства лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, опосредованного активностью рецептора P2X7, в частности, с антагонистической активностью в отношении рецептора P2X7.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения  
10 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояний или заболеваний, выбранных из состояний или заболеваний, опосредованных рецептором P2X7. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства или для  
15 применения для лечения состояний или заболеваний, выбранных из состояний или заболеваний, опосредованных рецептором P2X7. Кроме того, в настоящем изобретении также предложен способ лечения состояния, опосредованного активностью рецептора P2X7, у млекопитающего, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного  
20 количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. С учетом описанных выше механизмов действия, соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения нейродегенеративных расстройств различного происхождения, таких как болезнь Альцгеймера и другие состояния деменции, такие как деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция и таупатии; боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и другие  
25 паркинсонические синдромы; нейровоспаление, индуцированное ВИЧ-инфекцией; эссенциальный тремор; другие спинно-мозжечковые дегенерации и невропатия Шарко-Мари-Тута. Соединения согласно настоящему изобретению также подходят

для лечения неврологических состояний, таких как эпилепсия, включая простой парциальный припадок, сложный парциальный припадок, вторично-генерализованный припадок, дополнительно включая абсанс, миоклонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, тонико-клонический припадок и атонический припадок.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения когнитивных расстройств и психических расстройств. Психические расстройства включают, но не ограничиваются ими, большую депрессию, дистимию, манию, биполярное расстройство (например, биполярное расстройство типа I, биполярное расстройство типа II), циклотимическое расстройство, быструю цикличность, чрезвычайно быструю цикличность, манию, гипоманию, шизофрению, шизофреноформные расстройства, шизоаффективные расстройства, расстройства личности, расстройства внимания с гиперактивным поведением или без него, бредовые расстройства, кратковременные психотические расстройства, индуцированные психотические расстройства, психотические расстройства, обусловленные общим состоянием здоровья, психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, или психотическое расстройство без дополнительных уточнений, тревожные расстройства, такие как как генерализованное тревожное расстройство, панические расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства импульсивного контроля, фобические расстройства, диссоциативные состояния, а также состояния при курении, наркомании и алкоголизме. В частности, биполярные расстройства, психозы, тревожные состояния и зависимость.

Соединения согласно настоящему изобретения подходят для профилактики или лечения нейропатической боли. Нейропатические болевые синдромы включают, но не ограничиваются ими: диабетическую невропатию; ишиас; неспецифическую боль в пояснице; боль при рассеянном склерозе; фибромиалгию; ВИЧ-ассоциированную невропатию; невралгию, такую как постгерпетическая невралгия

и невралгия тройничного нерва, невралгия Мортона, каузалгия; и боль, возникающую в результате физической травмы, ампутации, фантомной конечности, рака, токсинов или хронических воспалительных состояний; центральную боль, такую как боль, которую наблюдают при таламических синдромах, смешанные 5 центральные и периферические формы боли, такие как комплексные региональные болевые синдромы (CRPS), также называемые рефлекторными симпатическими дистрофиями.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения хронической боли. Хроническая боль включает, но не ограничивается ими, 10 хроническую боль, вызванную воспалением или состоянием, связанным с воспалением, остеоартритом, ревматоидным артритом, острым поражением или травмой, боль в верхней части спины или боль в нижней части спины (в результате систематического, регионального или первичного заболевания позвоночника, такого как радикулопатия), боль в костях (из-за остеоартрита, остеопороза, метастазов в 15 кости или по неизвестным причинам), боль в области таза, боль, связанная с повреждением спинного мозга, боль в груди кардиального происхождения, боль в груди некардиального происхождения, центральную постинсультную боль, миофасциальную боль, боль при серповидноклеточной анемии, раковую боль, болезнь Фабри, боль при СПИДе, гериатрическую боль или боль, вызванную 20 головной болью, синдромом височно-нижнечелюстного сустава, подагрой, фиброзом или синдромами грудного выхода, в частности, боль, вызванную ревматоидным артритом и остеоартритом.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения острой боли, вызванной острым повреждением, заболеванием, спортивными 25 травмами, туннельным синдромом запястья, ожогами, растяжениями и деформациями скелетно-мышечной системы, мышечно-сухожильным растяжением, болевыми синдромами шейно-плечевого отдела, диспепсией, язвой желудка, язвой двенадцатиперстной кишки, дисменореей, эндометриозом или хирургическим

вмешательством (например, операцией на открытом сердце или шунтированием), послеоперационной боли, боли при камнях в почках, боли в желчном пузыре, боли при камнях в желчном пузыре, боли при родах или зубной боли.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения  
5 головных болей, таких как мигрень, головная боль напряжения, трансформированная мигрень или эволюционирующая головная боль, кластерная головная боль, а также вторичные головные боли, такие как боли, вызванные инфекциями, метаболическими расстройствами или другими системными заболеваниями, и другие острые головные боли, пароксизмальная гемикрания и т.п.,  
10 возникшие в результате обострения указанных выше первичных и вторичных головных болей.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения таких заболеваний, как вертиго, шум в ушах, мышечные спазмы и другие расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, сердечно-сосудистые заболевания  
15 (такие как сердечная аритмия, инфаркт миокарда или стенокардия напряжения, гипертония, ишемия сердца, церебральная ишемия), эндокринные расстройства (такие как акромегалия или несахарный диабет), заболевания, при которых патофизиология заболевания включает чрезмерную, или гиперсекреторную, или иным образом нарушенную клеточную секрецию эндогенного вещества (такого как  
20 катехоламин, гормон или фактор роста).

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для селективного лечения заболеваний печени, таких как воспалительные заболевания печени, например, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, алкогольное поражение печени, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный  
25 гепатит, фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит и отторжение трансплантата печени.

Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют воспалительные процессы, затрагивающие все системы организма. Поэтому они подходят для

лечения воспалительных процессов скелетно-мышечной системы, примерами которых является следующий список, но он не охватывает все целевые заболевания: артритные состояния, такие как анкилозирующий спондилит, шейный артрит, фибромиалгия, подагра, ювенильный ревматоидный артрит, пояснично-крестцовый артрит, остеоартрит, остеопороз, псориатический артрит, ревматические заболевания; расстройства, поражающие кожу и связанные с ней ткани: экзема, псориаз, дерматит и воспалительные состояния, такие как солнечные ожоги; расстройства дыхательной системы: астма, аллергический ринит и респираторный дистресс-синдром, заболевания легких, сопровождающиеся воспалением, такие как астма и бронхит; хроническая обструктивная болезнь легких; расстройства иммунной и эндокринологической систем: узелковый периартрит, тиреоидит, апластическая анемия, склеродермия, миастения гравис, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие расстройства, энцефаломиелит, саркоидоз, нефритический синдром, синдром Беше, полимиозит, гингивит.

Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как воспалительные заболевания кишечника, включая, но не ограничиваясь ими, язвенный колит, болезнь Крона, илеит, проктит, целиакию, энтеропатии, микроскопический или коллагенозный колит, эозинофильный гастроэнтерит, или паучит, возникший после проктоколэктомии и после илеонатального анастомоза, и синдром раздраженного кишечника, включая любые расстройства, связанные с болью в животе и/или дискомфортом в животе, такие как пилороспазм, нервное расстройство желудка, спастическая толстая кишка, спастический колит, спастический кишечник, невроз кишечника, функциональный колит, слизистый колит, колит, вызванный слабительным, и функциональная диспепсия; а также для лечения атрофического гастрита, гастрита различной этиологии, язвенного колита, пептической язвы, изжоги и других поражений ЖК тракта, например, под воздействием *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропареза, такого

как диабетический гастропарез; и других функциональных расстройств кишечника, таких как неязвенная диспепсия (НЯД); рвоты, диареи и воспаления внутренних органов.

5 Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения заболеваний мочеполового тракта, таких как гиперактивный мочевого пузыря, простатит (хронический бактериальный и хронический небактериальный простатит), простадиния, интерстициальный цистит, недержание мочи и доброкачественная гиперплазия предстательной железы, андексит, тазовые воспаления, бартолиниты и вагиниты. В частности, гиперактивный мочевого пузыря и недержание мочи.

10 Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения офтальмологических заболеваний, таких как ретинит, ретинопатии, увеиты и острые повреждения тканей глаза, возрастная дегенерация желтого пятна, хроническая глазная гипертензия, глаукома, конъюнктивит.

15 Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия, включая подтипы ограничивающего типа и типа компульсивное переедание/очищение; нервная булимия, включая подтипы очищающего типа и неочищающего типа; ожирение; компульсивные расстройства пищевого поведения; компульсивное переедание и расстройство пищевого поведения без дополнительных уточнений.

20 Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для лечения аллергического дерматита, гиперчувствительности дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхита, септического шока, синдрома Шегрена, гломерулонефрита, атеросклероза, роста и метастазов злокачественных клеток, миелобластного лейкоза, сахарного диабета, менингита, остеопороза, 25 ожогового повреждения, ишемической болезни сердца, инсульта, заболевания периферических сосудов, варикозного расширения вен, глаукомы.

Термины «лечение» и «излечение», применяемые в настоящем документе, относятся к лечебному, паллиативному и профилактическому лечению, включая

обращение вспять, облегчение, ингибирование прогрессирования или предотвращение заболевания, расстройства или состояния, к которому применяют такой термин, или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния.

5 Кроме того, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I).

Для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения в форме соли  
10 присоединения основания или кислоты, в качестве активного ингредиента, объединяют в виде однородной смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может иметь широкий спектр форм в зависимости от формы лекарственного средства, желаемой для введения. Указанные фармацевтические композиции желательно представлены в стандартной  
15 лекарственной форме, предпочтительно подходящей для перорального введения, ректального введения, чрескожного введения или парентеральной инъекции.

Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любые обычные жидкие фармацевтические носители, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких лекарственных  
20 средств для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы; или твердые фармацевтические носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодную пероральную лекарственную форму, при  
25 этом в указанном случае, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители. В случае парентеральных инъекционных композиций фармацевтический носитель в основном содержит стерильную воду, хотя можно включать и другие ингредиенты для улучшения растворимости активного ингредиента.

Растворы для инъекций можно получать, например, с применением фармацевтического носителя, содержащего солевой раствор, раствор глюкозы или их смесь. Суспензии для инъекций также можно получать с применением соответствующих жидких носителей, суспендирующих агентов и т.п.

5 В композициях, подходящих для чрескожного введения, фармацевтический носитель необязательно может содержать агент, улучшающий проникновение, и/или подходящий смачивающий агент, необязательно в комбинации с небольшими количествами подходящих добавок, которые не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки можно выбирать таким образом, чтобы они  
10 облегчали введение активного ингредиента в кожу и/или помогали получать желаемые композиции. Указанные композиции для местного применения можно вводить различными способами, например, в виде трансдермального пластыря, средства для точечного нанесения или мази. Аддитивные соли соединений формулы (1) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с  
15 соответствующей основной формой, очевидно, более пригодны для получения водных композиций.

Особенно выгодно готовить фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки.

20 Термин «стандартная лекарственная форма», применяемый в настоящем документе, относится к физически дискретным формам, подходящим в качестве единичных дозировок, при этом каждая такая форма содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в комбинации с требуемым фармацевтическим  
25 носителем. Примеры таких стандартных лекарственных форм представляют собой таблетки (включая таблетки с насечкой или оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, растворы или суспензии для инъекций, отмеренные дозы, соответствующие чайным ложкам, столовым ложкам и т.п., а также их отдельные

кратные количества.

В случае перорального введения фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут иметь форму твердых дозированных форм, например, таблеток (как глотаемых, так и жевательных форм), капсул или гелевых капсул, полученных при помощи обычных способов с применением фармацевтически приемлемых наполнителей и носителей, таких как связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция и т.п.), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния и т.п.), разрыхлители (например, картофельный крахмал, крахмалгликолят натрия и т.п.), смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия) и т.п. На такие таблетки также можно наносить покрытие при помощи способов, хорошо известных в данной области техники.

Жидкие лекарственные средства для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или их можно получать в виде сухого продукта для смешивания с водой и/или другим подходящим жидким носителем перед применением. Такие жидкие лекарственные средства можно получать при помощи обычных способов, необязательно с применением других фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты (например, сорбитный сироп, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или гуммиарабик), неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт), подсластители, ароматизаторы, маскирующие агенты и консерванты (например, метил- или пропил-*n*-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Фармацевтически приемлемые подсластители, подходящие для применения в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению,

предпочтительно включают по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитарн, дигидрохалконовый подсластитель, монеллин, стевиозид, сукралозу (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридеоксигалактосахарозу) или предпочтительно сахарин, сахарин натрия или кальция, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, сироп гидрогенизированной глюкозы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители удобно применять в низких концентрациях. Например, в случае сахарина натрия указанная концентрация может находиться в диапазоне от примерно 0,04% до 0,1% (масс./об.) конечного состава. Объемный подсластитель можно эффективно применять в более высоких концентрациях в диапазоне от примерно 10% до примерно 35%, предпочтительно от примерно 10% до 15% (масс./об.). Фармацевтически приемлемые ароматизаторы, которые могут маскировать ингредиенты с горьким вкусом в составах с низкими дозами, предпочтительно включают фруктовые ароматизаторы, такие как вишневый, малиновый, черносмородиновый или клубничный ароматизатор. Комбинация двух ароматизаторов может обеспечивать очень хорошие результаты. В составах с высокими дозами могут требоваться более сильные фармацевтически приемлемые ароматизаторы, такие как Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy и т.п.

Каждый ароматизатор может присутствовать в конечной композиции в концентрации от примерно 0,05% до 1% (масс./об.). Предпочтительно применяют комбинации указанных сильных ароматизаторов. Предпочтительно применяют ароматизатор, который не претерпевает каких-либо изменений или потери вкуса и/или цвета в зависимости от состава.

Соединения формулы (I) можно получать в форме, подходящей для парентерального введения путем инъекции, обычно внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной внутривенной инфузии. Составы для инъекций можно получать в виде стандартной

лекарственной формы, например, в ампулах или многодозовых емкостях, содержащих добавленный консервант. Они могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных веществах-носителях, и могут содержать препаратобразующие агенты, такие как изотонизирующие, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. 5  
Альтернативно, активный ингредиент может присутствовать в виде порошка для смешивания с подходящим веществом-носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Соединения формулы (I) также можно получать в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, 10  
содержащие обычные основы суппозиторияев, такие как масло какао и/или другие глицериды.

Специалисты в области лечения заболеваний, связанных с опосредованием лиганд-зависимых ионных каналов, легко определяют терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) на основе результатов испытаний, 15  
представленных ниже. В целом, полагают, что терапевтически эффективная доза составляет от примерно 0,001 мг/кг до примерно 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела пациента, который подлежит лечению. Может оказаться целесообразным введение 20  
терапевтически эффективной дозы в виде двух или более субдоз через соответствующие интервалы в течение дня. Указанные субдозы можно представлять в виде стандартных лекарственных форм, например, каждая из которых содержит от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, более конкретно от примерно 1 мг до примерно 500 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

25  
Применяемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество соединения, которое при введении индивидууму или животному приводит к уровню указанного соединения у индивидуума или животного, достаточно высокому для обеспечения различной

антагонистической реакции в отношении рецептора P2X7.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, массы тела и общего физического состояния конкретного пациента, а также других лекарственных средств, которые может принимать пациент, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, указанное «терапевтически эффективное количество» можно снижать или повышать в зависимости от реакции получившего лечение пациента и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению. Таким образом, диапазоны эффективных суточных доз, указанные выше, являются лишь ориентировочными.

### **Номенклатура и структуры**

В целом, номенклатура, применяемая в настоящей заявке, основана на программном обеспечении ChemOffice и создана в соответствии с систематической номенклатурой IUPAC. Представленные в настоящем документе химические структуры получены с применением программного обеспечения ChemDraw версии 18.2. Любая свободная валентность, появляющаяся у атома углерода, кислорода, серы или азота в структурах, представленных в настоящем документе, указывает на присутствие атома водорода, если не указано иное. Если азотсодержащее гетероарильное кольцо представлено со свободной валентностью на атоме азота, и на гетероарильном кольце представлены такие переменные, как R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и т.д., такие переменные могут быть связаны или присоединены к азоту со свободной валентностью. Если в структуре существует хиральный центр, но для него не указана конкретная стереохимия, то оба энантиомера, связанные с наличием хирального центра, охватываются указанной структурой. Если структура, представленная в настоящем документе, может существовать в нескольких таутомерных формах, все такие таутомеры охватываются указанной структурой. Атомы, представленные в структуре в настоящем документе, предназначены для

охвата всех встречающихся в природе изотопов таких атомов. Так, например, подразумевают, что представленные в настоящем документе атомы водорода включают дейтерий и тритий, а атомы углерода включают изотопы  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

### Сокращения

5 Сокращения, которые можно применять в описании схем и примеров, приведенных ниже:

СС: колоночная хроматография;

ДХМ: дихлорметан;

ДМФА: диметилформамид;

10 EtOAc: этилацетат;

EtOH: этанол;

ч: часы;

АЦН: ацетонитрил;

мин: минута(ы);

15 н.: нормальность;

ЯМР: ядерный магнитный резонанс;

КТ: комнатная температура;

ТГФ: тетрагидрофуран;

ЖХ-МС: жидкостная хроматография — масс-спектрометрия;

20  $\text{K}_2\text{CO}_3$ : карбонат калия;

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ : сульфат натрия;

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;

о.н.: в течение ночи;

$\text{CH}_3\text{ONa}$ : метоксид натрия;

25  $\text{NaCl}$ : хлорид натрия;

$\text{HCl}$ : хлористоводородная кислота;

У: выход;

DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин;

Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир;

LiAlH<sub>4</sub>: алюмогидрид лития.

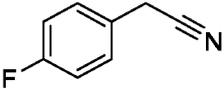
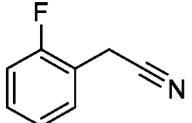
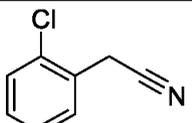
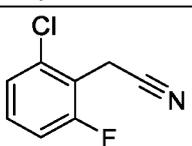
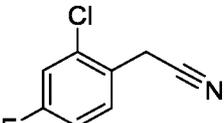
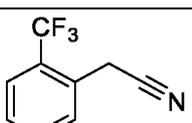
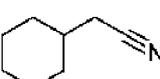
### Экспериментальная часть

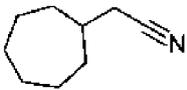
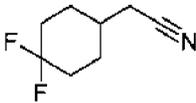
- 5 Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Если явно не указано иное, все данные (особенно проценты и количества) относятся к массе.

### Промежуточные соединения

#### А. Нитрильные производные

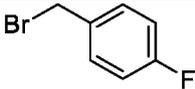
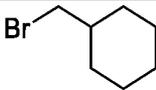
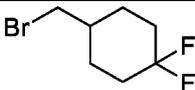
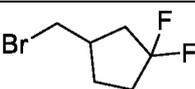
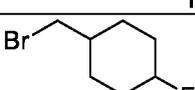
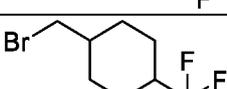
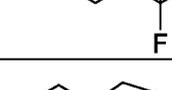
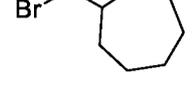
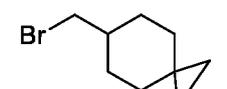
- 10 Большинство замещенных нитрильных производных, применяемых в качестве исходных материалов, приобретали у поставщиков химической продукции:

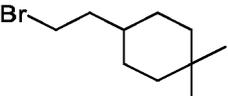
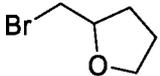
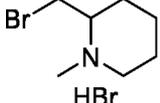
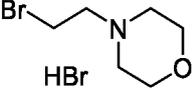
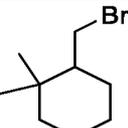
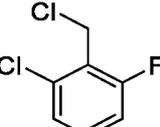
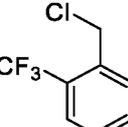
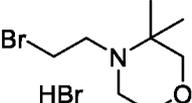
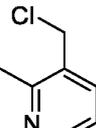
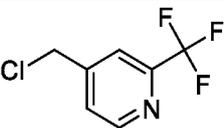
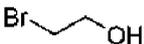
Структуры нитрильных производных	Номер CAS
	459-22-3
	326-62-5
	2856-63-5
	75279-55-9
	75279-56-0
	3038-47-9
	4435-14-7

Структуры нитрильных производных	Номер CAS
	5452-65-3
	959600-88-5

## В. Галогенпроизводные

Большинство галогенпроизводных приобретали у поставщиков химической продукции:

Структуры галогенпроизводных	Номер CAS
	459-46-1
	2550-36-9
	858121-94-5
	1695914-13-6
	1393569-74-8
	1784609-74-0
	858121-96-7
	3814-32-2
	1621225-50-0
	2092565-10-9

Структуры галогенпроизводных	Номер CAS
	570398-26-4
	1192-30-9
	1390654-84-8
	42802-94-8
	1501249-61-1
	55117-15-2
	21742-00-7
	1098202-59-5
	120277-68-1
	1027545-48-7
	540-51-2



реакции, определяемого путем ЖХ-МС, легколетучие вещества удаляли при пониженном давлении для выделения продукта в виде гидрохлорида. Остаток применяли без дополнительной очистки.

**Стадия 2.** К охлажденному (0°C) и перемешиваемому раствору **3** (1,0 экв.) в ДХМ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли DIPEA (3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли этилхлорформиат (1,1 экв.) в течение 30-45 минут. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали через слой диоксида кремния для удаления солей и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Желаемый продукт получали после очистки неочищенного продукта, как указано в конкретных примерах.

**Стадия 3.** К раствору **5** (1,0 экв.) в диоксане добавляли производное гидразина (2,5 экв.) и ТЭА (2,5 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой и промывали EtOAc. Затем доводили значение pH до 2 при помощи 1 М раствора HCl и водный раствор экстрагировали EtOAc. Затем органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали под вакуумом. Желаемый продукт получали после очистки неочищенного продукта, как указано в конкретных примерах.

**Стадия 4.**

**Способ А.** К охлажденному (0°C) и перемешиваемому раствору **6** (1,0 экв.) в ДМФА добавляли CH<sub>3</sub>ONa (3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. Затем добавляли галогенид **7** (5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакцию гасили добавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали при пониженном давлении. Желаемый продукт получали после очистки неочищенного продукта, как указано в конкретных примерах.

**Способ В.** К охлажденному (0°C) и перемешиваемому раствору **6** (1,0 экв.) в АЦН/ДМФА (5:1 об./об.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 экв.) и реакцию перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. Затем добавляли галогенид **7** (1,2 экв.) и реакцию перемешивали при КТ в течение ночи.

5 Реакцию гасили добавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали при пониженном давлении. Желаемый продукт получали после очистки неочищенного продукта, как указано в конкретных примерах.

**Стадия 5.** К раствору производного бензойной кислоты (**9**) (1,0 экв.) в MeOH и ДХМ (3,5 мл + 1,5 мл) по каплям добавляли (триметилсилил)дiazометан (**10**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли еще два эквивалента (триметилсилил)дiazометана и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали NaHCO<sub>3</sub> ст.р. (2 x 10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

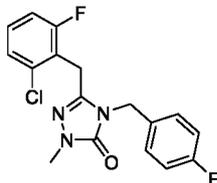
**Стадия 6.** К раствору **11** (1,0 экв.) в ТГФ при 0°C при интенсивном перемешивании добавляли LiAlH<sub>4</sub> (0,5 экв.) и реакцию перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, реакцию гасили H<sub>2</sub>O и смесь разбавляли добавлением Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом, фильтрат сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом. Желаемый продукт получали после очистки неочищенного продукта, как указано в конкретных примерах.

25 **Стадия 7.** Смесь **12** (1,0 экв.) и тионилхлорида (1,5 экв.) в ДХМ грели при 45°C в течение ночи. После охлаждения до КТ растворитель удаляли под вакуумом и остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Конкретные примеры

### Пример 1

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



5

**Этил-2-(2-хлор-6-фторфенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 1).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 75279-55-9.

10

**Этил-2-(2-хлор-6-фторфенил)-N-(этоксикарбонил)ацетимидат (промежуточное соединение 2).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 1**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/EtOAc 4:1 об./об. в качестве элюента (Y = 19%).

15

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 3).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 2** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/AcOEt 1:4 об./об. в качестве элюента (Y = 59%).

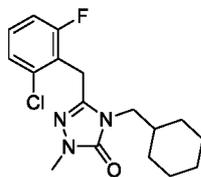
20

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 459-46-1. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 64%).

25

### Пример 2

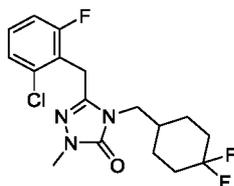
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 2550-36-9. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 58%).

**Пример 3**

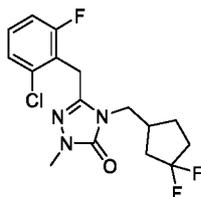
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 35%).

**Пример 4**

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

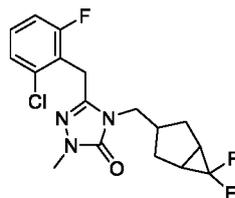


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS:

1695914-13-6. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 73%).

### Пример 5

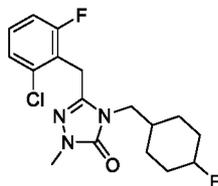
5 **5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 10 1393569-74-8. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 65%).

### Пример 6

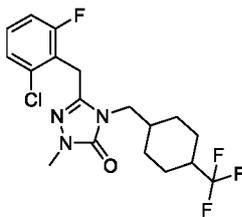
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((4-фторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



15 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1784609-74-0. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 29%).

20 **Пример 7**

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

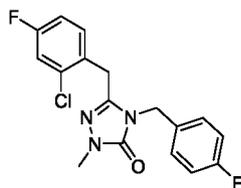


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 858121-96-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 39%).

5

### Пример 8

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 **Этил-2-(2-хлор-4-фторфенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 4)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 75279-56-0.

**Этил-2-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(этоксикарбонил)ацетимидат**  
 15 **(промежуточное соединение 5)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 4**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/EtOAc 4:1 об./об. в качестве элюента (Y = 64%).

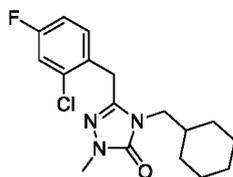
**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**  
 20 **(промежуточное соединение 6)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 5** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/EtOAc 4:1 об./об. в

качестве элюента ( $Y = 91\%$ ).

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 459-46-1. Его очищали путем ВЭЖХ ( $Y = 89\%$ ).

### Пример 9

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



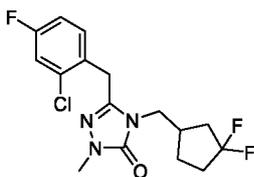
10

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 2550-36-9. Его очищали путем ВЭЖХ ( $Y = 66\%$ ).

15

### Пример 10

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



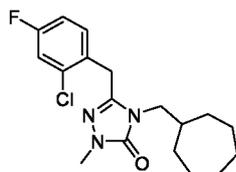
20

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 1695914-13-6. Его очищали путем ВЭЖХ ( $Y = 58\%$ ).

### Пример 11

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(циклопентилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

25

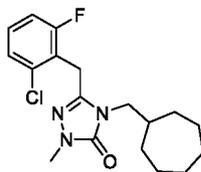


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 33814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ ( $Y = 57\%$ ).

5

### Пример 12

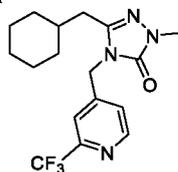
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 33814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ ( $Y = 44\%$ ).

### Пример 13

15 **5-(Циклогексилметил)-2-метил-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



20 **Этил-2-циклогексилацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 7)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 4435-14-7.

**Этил-2-циклогексил-N-(этоксикарбонил)ацетимидат (промежуточное соединение 8)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике

(схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 7**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 50% (Y = 49%).

**5-(Циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

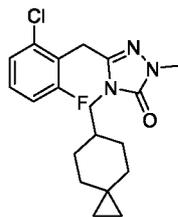
5 **(промежуточное соединение 9)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 8** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 100% (Y = 64%).

10 **5-(Циклогексилметил)-2-метил-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 9** и хлорида CAS: 1027545-48-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 37%).

15

**Пример 14**

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

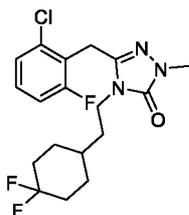


20 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1621225-50-0. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 53%).

**Пример 15**

25 **5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-**

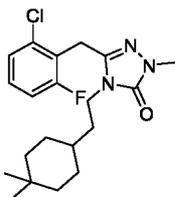
дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 2092565-10-9. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 31%).

**Пример 16**

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

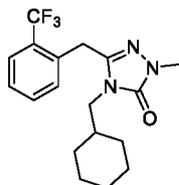


10

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 570398-26-4. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 57%).

15 **Пример 17**

**4-(Циклогексилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



20 **Этил-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 10)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила

CAS: 3038-47-9.

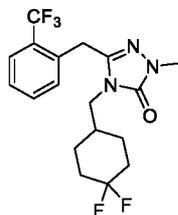
**Этил-N-(этоксикарбонил)-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетимидат (промежуточное соединение 11).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 10**.  
5 Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в циклогексане от 2% до 15% (Y = 35%).

**2-Метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 12).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 11**  
10 и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (Y = 97%).

**4-(Циклогексилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 2550-36-9. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 27%).  
15

### Пример 18

**4-((4,4-Дифторциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



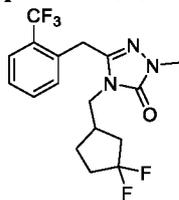
20

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 23%).

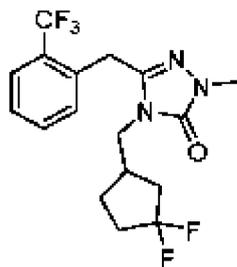
25

### Пример 19

**4-((3,3-Дифторциклопентил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

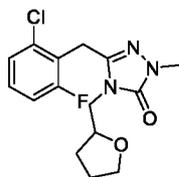


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 1695914-13-6. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 24%).



**Пример 20**

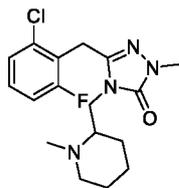
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1192-30-9. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в циклогексане от 0% до 100% (Y = 23%).

**Пример 21**

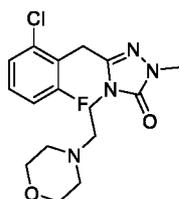
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1390654-84-8. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента метанола в дихлорметане от 0% до 20% (Y = 44%).

### Пример 22

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(2-морфолиноэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

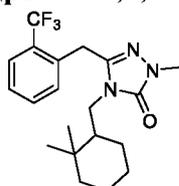


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 42802-94-8. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 20%).

15

### Пример 23

**4-((2,2-Диметилциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



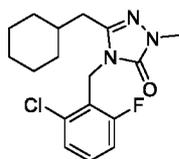
20

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 1501249-61-1. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 11%).

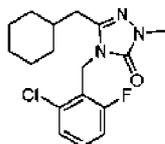
### Пример 24

#### 4-(2-Хлор-6-фторбензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

5



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 9** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с  
10 применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 50%).



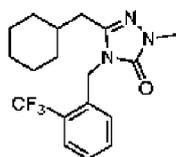
### Пример 25

#### 5-(Циклогексилметил)-2-метил-4-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

15

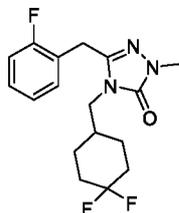


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 9** и хлорида CAS: 21742-00-7. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с  
20 применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 17%).



## Пример 26

**4-((4,4-Дифторциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



5            **Этил-2-(2-фторфенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 13)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 326-62-5.

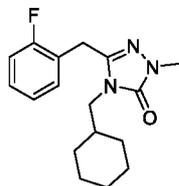
**Этил-N-(этоксикарбонил)-2-(2-фторфенил)ацетимидат (промежуточное соединение 14)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике  
10 (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 13**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 50% (Y = 63%).

**5-(2-Фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 15)**. Указанное в заголовке соединение получали по  
15 общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 14** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 100% (Y = 17%).

**4-((4,4-Дифторциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**. Указанное в заголовке соединение получали по  
20 общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 38%).

### Пример 27

**4-(Циклогексилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

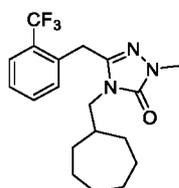


5            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 2550-36-9. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 41%).

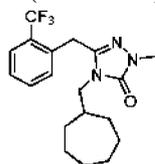
10

### Пример 28

**4-(Циклопептилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

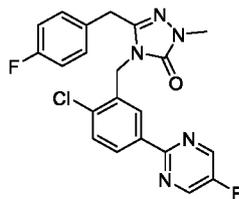


15            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 10%).



### Пример 29

20            **4-(2-Хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



**Этил-2-(4-фторфенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 16).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 459-22-3.

5 **Этил-N-(этоксикарбонил)-2-(4-фторфенил)ацетимидат (промежуточное соединение 17).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 16**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 50% (Y = 57%).

10 **5-(4-Фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 18).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 17** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного **градиента** этилацетата в  
15 гексане от 0% до 100% (Y = 23%).

**Метил-2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензоат (промежуточное соединение 19).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 2, стадия 5) с применением производного бензойной кислоты CAS: 1227807-75-1. Его применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 **(2-Хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)фенил)метанол (промежуточное соединение 20).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 2, стадия 6) с применением **промежуточного соединения 19**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане от 0% до 50% (Y = 49%).

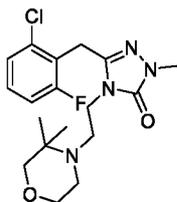
25 **2-(4-Хлор-3-(хлорметил)фенил)-5-фторпиримидин (промежуточное соединение 21).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике

(схема 2, стадия 7) с применением **промежуточного соединения 20**.

**4-(2-Хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 18** и хлорида (**промежуточное соединение 21**). Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 25%).

### Пример 30

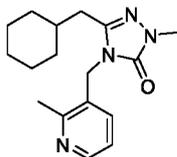
10 **5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(2-(3,3-диметилморфолино)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1098202-59-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 20%).

### Пример 31

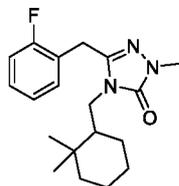
**5-(Циклогексилметил)-2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



20 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 9** и хлорида CAS: 120277-68-1. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 28%).

### Пример 32

4-((2,2-Диметилциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

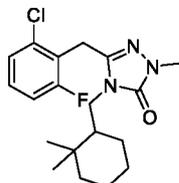


5            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 1501249-61-1. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 13%).

10

### Пример 33

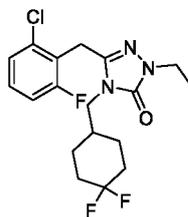
5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



15            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1501249-61-1. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 16%).

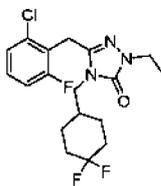
### Пример 34

20            5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 27). Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением промежуточного соединения 2 и оксалата этилгидразина (1:1) CAS: 6629-60-3. (Y = 50%).

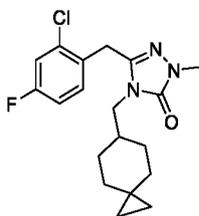
5 5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 27 и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 31%).



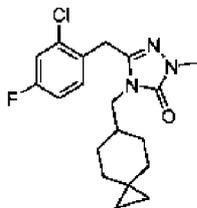
10

### Пример 35

5-(2-Хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

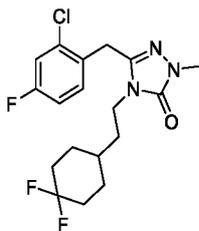


15 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 6 и бромида CAS: 1621225-50-0. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 33%).



### Пример 36

20 5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

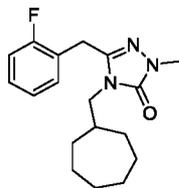


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 2092565-10-9. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 39%).

5

### Пример 37

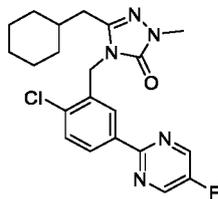
**4-(Циклогептилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 17%).

### Пример 38

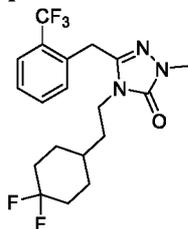
15 **4-(2-Хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



20 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 9** и хлорида (**промежуточное соединение 21**). Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 48%).

### Пример 39

**4-(2-(4,4-Дифторциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

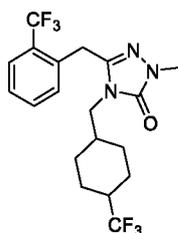


5            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 2092565-10-9. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в гексане (с 1% ТЭА) от 0% до 100% (Y = 33%).

10

### Пример 40

**2-Метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



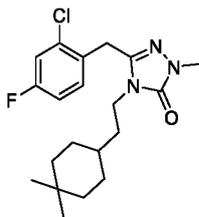
15

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 858121-96-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 10%).

20

### Пример 41

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

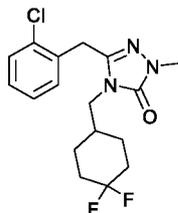


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 570398-26-4. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 48%).

5

#### Пример 42

**5-(2-Хлорбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 **Этил-2-(2-хлорфенил)ацетимидата гидрохлорид (промежуточное соединение 22)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 2856-63-5.

15 **Этил-2-(2-хлорфенил)-N-(этоксикарбонил)ацетимидат (промежуточное соединение 23)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 22**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента дихлорметана в гексане от 50% до 100% (Y = 34%).

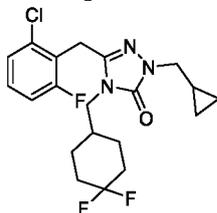
20 **5-(2-Хлорбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 24)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 23** и метилгидразина CAS: 60-34-4. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в

гексане от 50% до 100% (Y = 5%).

**5-(2-Хлорбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 24** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 43%).

#### Пример 43

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10

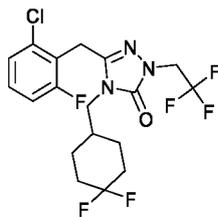
**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 25).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 2** и (циклопропилметил)гидразина CAS: 809282-61-9. (Y = 62%).

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 25** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 75%).

20

#### Пример 44

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

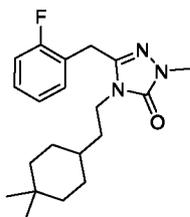


5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 26). Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением промежуточного соединения 2 и (2,2,2-трифторэтил)гидразина CAS: 5042-30-8. (Y = 64%).

5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 26 и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 48%).

#### Пример 45

4-(2-(4,4-Диметилциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



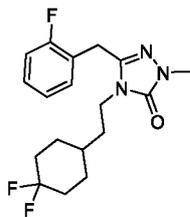
15

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 15 и бромида CAS: 570398-26-4. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 19%).

20

#### Пример 46

4-(2-(4,4-Дифторциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

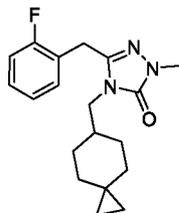


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 2092565-10-9. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 8%).

5

#### Пример 47

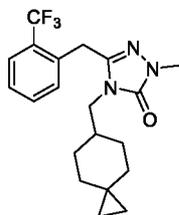
**5-(2-Фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 1621225-50-0. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 9%).

#### Пример 48

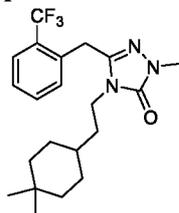
15 **2-Метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



20 Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 1621225-50-0. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 43%).

### Пример 49

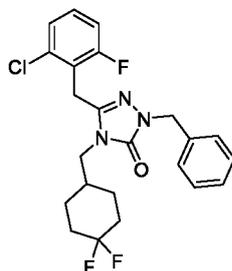
4-(2-(4,4-Диметилциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



5            Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 12** и бромида CAS: 570398-26-4. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 31%).

### Пример 50

10            2-Бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

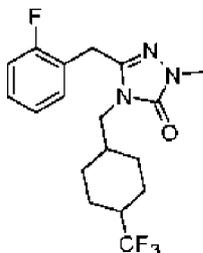


15            2-Бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (**промежуточное соединение 28**). Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 2** и дигидрохлорида бензилгидразина CAS: 20570-96-1. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением линейного градиента этилацетата в циклогексане от 0% до 50% (Y = 9%).

20            2-Бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 28** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 5%).

### Пример 51

**5-(2-Фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



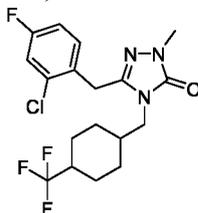
5

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 15** и бромида CAS: 858121-96-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 24%).

10

### Пример 52

**5-(2-Хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



15

Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 6** и бромида CAS: 858121-96-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 13%).

### Пример 53

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

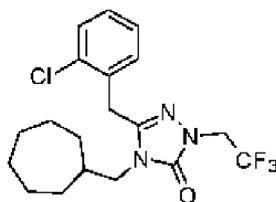
20



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 540-51-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 35%).

5            **Пример 54**

**5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

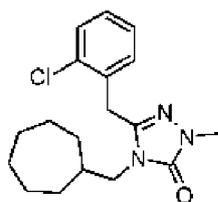


10            **5-[(2-Хлорфенил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 29)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 23** и (2,2,2-трифторэтил)гидразина CAS: 540-51-2. Продукт применяли на следующей стадии без очистки (Y = 41%).

15            **5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 29** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 16%).

**Пример 55**

20            **5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

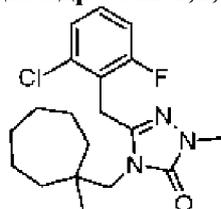


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1,

стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 24** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 20%).

### Пример 56

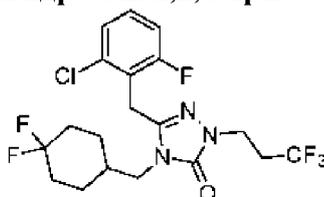
5 **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-2-метил-4-[(1-метилциклогептил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 3** и бромида CAS: 1936250-61-1. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 15%).

### Пример 57

15 **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



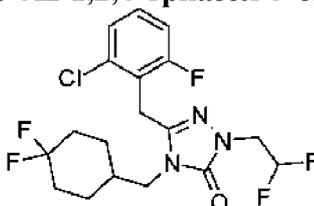
Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 2** и (3,3,3-трифторпропил)гидразина CAS: 1446322-01-5. Продукт применяли на следующей стадии без очистки (Y = 67%).

**5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с

применением **промежуточного соединения 30** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 56%).

### Пример 58

5 **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2-дифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10 **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-2-(2,2-дифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 31)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 2** и (2,2-дифторэтил)гидразина CAS: 1504582-53-9. Продукт применяли на следующей стадии без очистки (Y = 78%).

15 **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 31** и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 9%).

### Пример 59

20 **4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



**Этил-2-циклогептилэтанамидата гидрохлорид (промежуточное**

**соединение 32).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 5452-65-3.

**Этил-2-циклогептил-N-(этоксикарбонил)этанимидат (промежуточное**  
5 **соединение 33).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 32.** Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/EtOAc 4:1 об./об. в качестве элюента (Y = 71%).

**5-(Циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**  
10 **(промежуточное соединение 34).** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 33** и метилгидразина CAS: 302-15-8. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 90%).

**4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-**  
15 **дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ В) с применением **промежуточного соединения 34** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 60%).

### Пример 60

20 **4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-**  
**дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



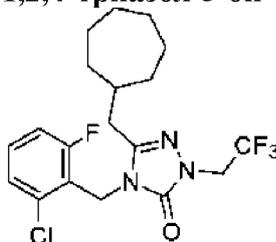
**5-(Циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**  
**(промежуточное соединение 35).** Указанное в заголовке соединение получали по  
25 общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 33**

и этилгидразина CAS: 6629-60-3. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 90%).

4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 35** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y =73%).

### Пример 61

4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

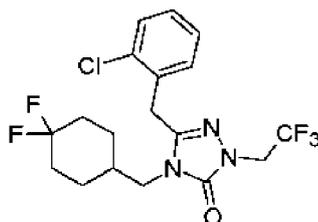


5-(Циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (**промежуточное соединение 36**). Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 33** и (2,2,2-трифторэтил)гидразина CAS: 5042-30-8. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 80%).

4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 36** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y =88%).

### Пример 62

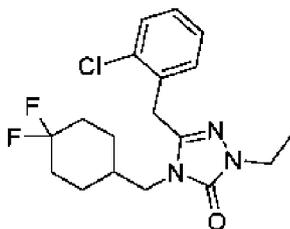
5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 29 и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 12%).

### Пример 63

5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

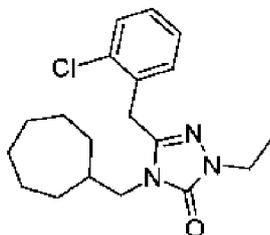


5-[(2-Хлорфенил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 37). Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением промежуточного соединения 23 и этилгидразина CAS: 6629-60-3. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 38%).

5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением промежуточного соединения 37 и бромида CAS: 858121-94-5. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 6%).

### Пример 64

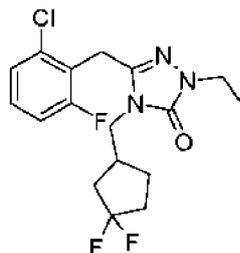
**5-[(2-Хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 37** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 7%).

**Пример 65**

**5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

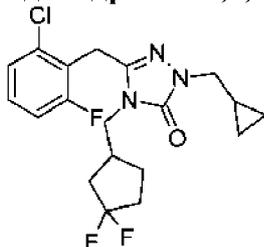


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 27** и бромида CAS: 1695914-13-6. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 75%).

15

**Пример 66**

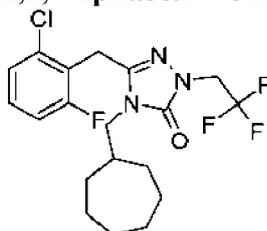
**5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-2-(циклопропилметил)-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 25** и бромида CAS: 1695914-13-6. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 80%).

5            **Пример 67**

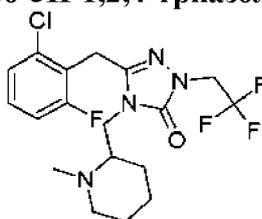
**5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 26** и бромида CAS: 3814-32-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 99%).

**Пример 68**

15            **5-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

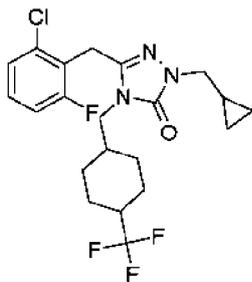


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 26** и бромида CAS: 1390654-84-8. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 71%).

20

**Пример 69**

**5-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**

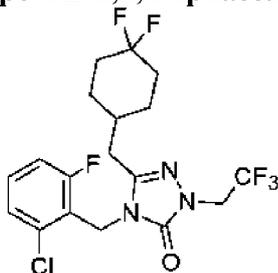


Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 25** и бромида CAS: 858121-96-7. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 78%).

5

### Пример 70

**4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



10

**Этил-2-(4,4-дифторциклогексил)этанимидата**

**гидрохлорид**

**(промежуточное соединение 38)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 1) с применением коммерчески доступного нитрила CAS: 959600-88-5.

**Этил-2-(4,4-дифторциклогексил)-N-(этоксикарбонил)этанимидат**

15

**(промежуточное соединение 39)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 2) с применением **промежуточного соединения 38**. Его очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гексан/EtOAc 4:1 об./об. в качестве элюента (Y = 45%).

20

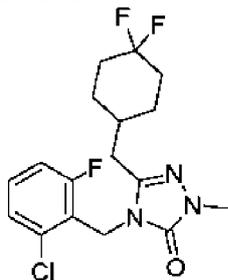
**5-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 40)**. Указанное в заголовке соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением

**промежуточного соединения 39** и (2,2,2-трифторэтил)гидразина CAS: 5042-30-8. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 81%).

**4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке  
5 соединение получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 40** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 11%).

### Пример 71

10 **4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он**



**5-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (промежуточное соединение 41).** Указанное в заголовке соединение  
15 получали по общей методике (схема 1, стадия 3) с применением **промежуточного соединения 39** и метилгидразина CAS: 302-15-8. Его применяли на следующей стадии без очистки (Y = 79%).

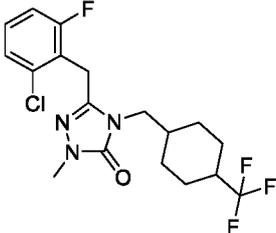
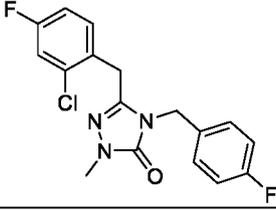
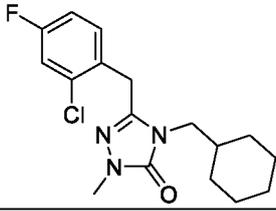
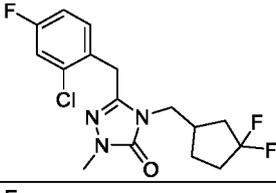
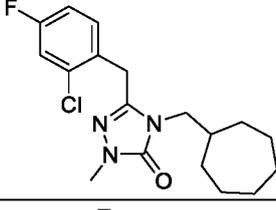
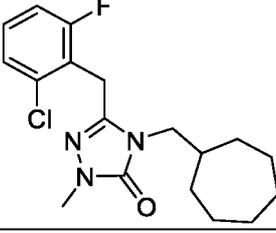
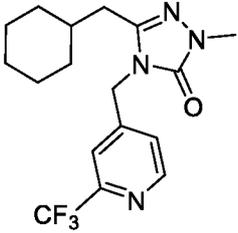
**4-[(2-Хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он.** Указанное в заголовке соединение  
20 получали по общей методике (схема 1, стадия 4, способ А) с применением **промежуточного соединения 41** и хлорида CAS: 55117-15-2. Его очищали путем ВЭЖХ (Y = 8%).

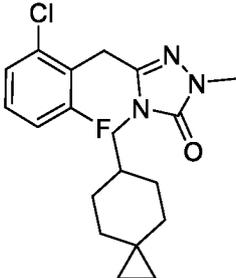
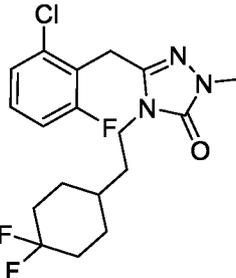
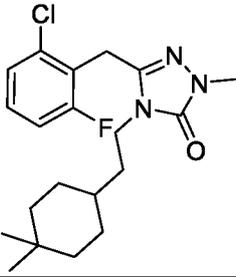
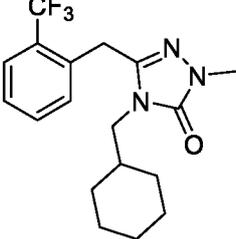
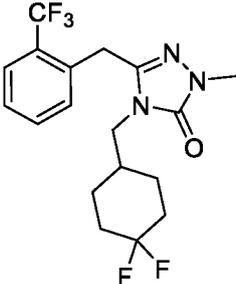
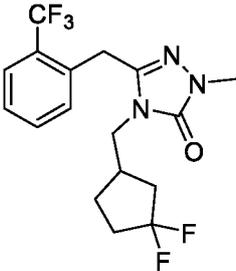
В **таблице 1** перечислены конечные соединения, которые получали в

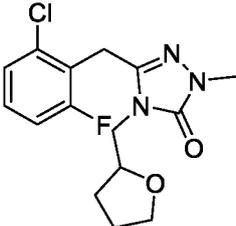
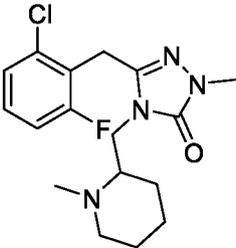
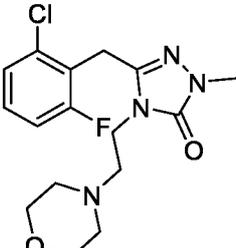
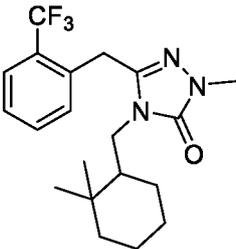
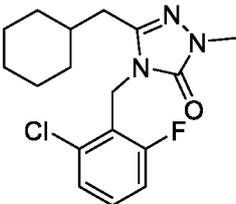
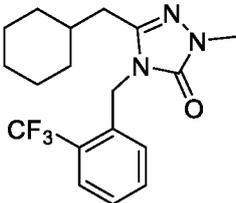
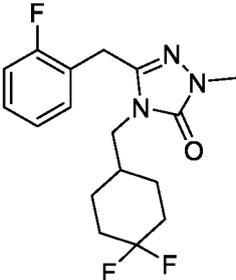
соответствии с экспериментальной процедурой, описанной для примера 1.

**Таблица 1**

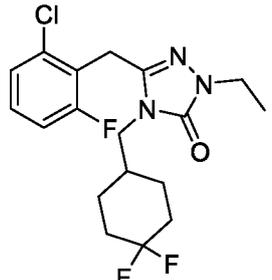
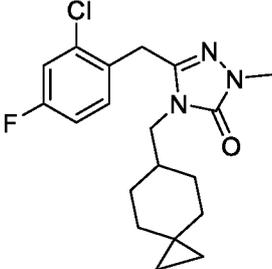
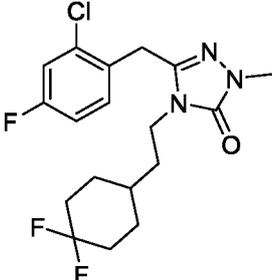
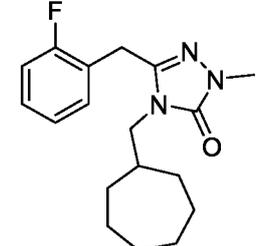
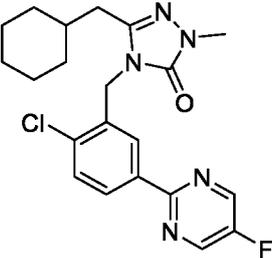
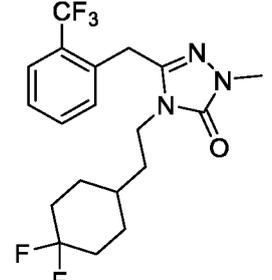
Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
1		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
2		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
3		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
4		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
5		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
6		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4-фторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
7		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
8		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
9		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
10		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
11		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
12		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
13		5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

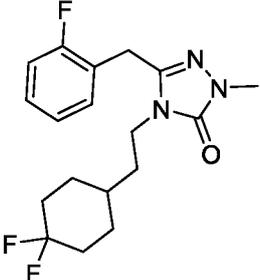
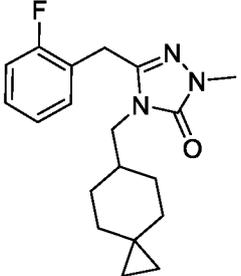
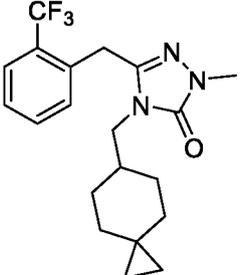
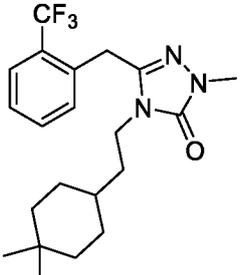
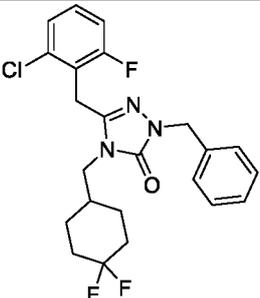
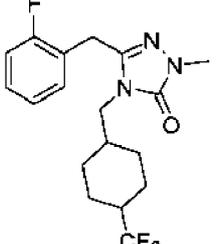
Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
14		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
15		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
16		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
17		4-(циклогексилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
18		4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
19		4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
20		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
21		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
22		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(2-морфолиноэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
23		4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
24		4-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
25		5-(циклогексилметил)-2-метил-4-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
26		4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
27		4-(циклогексилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
28		4-(циклогептилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
29		4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
30		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(3,3-диметилморфолино)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
31		5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
32		4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
33		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

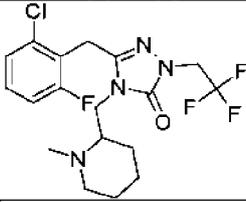
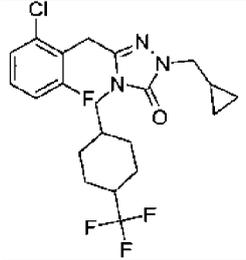
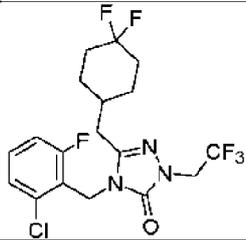
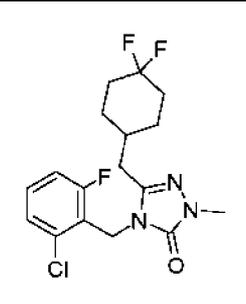
Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
34		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
35		5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
36		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
37		4-(циклогептилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
38		4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
39		4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(2-(трифторметил)бензил)этил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
40		2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
41		5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
42		5-(2-хлорбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
43		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
44		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
45		4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
46		4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
47		5-(2-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
48		2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
49		4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
50		2-бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
51		5-(2-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
52		5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-((4-трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
53		5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
54		5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
55		5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
56		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метил-4-[(1-метилциклогептил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
57		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
58		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2-дифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
59		4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
60		4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
61		4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
62		5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
63		5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
64		5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
65		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
66		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-(циклопропилметил)-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
67		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Пример	Структура	Название по номенклатуре IUPAC
68		5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
69		5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
70		4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
71		4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

## **Аналитическая часть**

### **Система очистки**

### **Препаративная ВЭЖХ**

Система ВЭЖХ WATERS Quaternary Gradient Mobile 2535, оснащенная детектором  
5 УФ/видимого света WATERS 2489, настроенным на двухволновое УФ-  
детектирование. Применяли две подвижные фазы: подвижная фаза А: вода (MilliQ)  
0,05% FA; подвижная фаза В: ацетонитрил (Chromasolv, Sigma-Aldrich), 0,05% FA, и  
параметры градиента устанавливали специально для каждого соединения. Очистку  
10 осуществляли на колонке Luna Phenomenex C18 5 мкм 19×150. Применяли объем  
инъекции от 100 до 500 мкл и скорость потока 15 мл/мин.

### **ЖХ-МС – процедура 1**

Измерение путем ВЭЖХ проводили с применением модуля Dionex 3000,  
включающего четверичный насос с дегазатором, автосэмплер, термостат колонки  
(установленный на 29°C), диодно-матричный детектор DAD и колонку, как указано  
15 в соответствующих способах ниже. Поток из колонки направляли в МС-спектрометр.  
МС-детектор (LCQ Fleet Thermo Scientific) был оснащен источником ионизации  
электрораспылением. Масс-спектры получали путем сканирования от 50 до 800 за  
0,48 секунды. Напряжение на капиллярной игле составляло 5 кВ в режиме  
положительной и отрицательной ионизации, температуру источника поддерживали  
20 на уровне 275°C. В качестве газа-распылителя применяли азот, расход составлял  
8 л/мин. Сбор данных проводили при помощи программного обеспечения Thermo  
Xcalibur Qual Browser.

В дополнение к общей процедуре проводили обращенно-фазовую ВЭЖХ на колонке Kinetex XB-C18 Phenomenex (1,7 мкм, 50×2,1 мм) со скоростью потока 0,300 мл/мин. Применяли две подвижные фазы: подвижная фаза А: буферный раствор формиата аммония с рН 3,5; подвижная фаза В: ацетонитрил (Chromasolv, Sigma-Aldrich), и их применяли для создания параметров градиента от 15% В до 50% в течение 15 минут, 100% В в течение 0,9 минуты и 5% В в течение 0,1 минуты и выдерживали указанные параметры в течение 4 минут для восстановления равновесия в колонке. Применяли объем инъекции 5 мкл.

## 10 ЖХ-МС – процедура 2

Измерения путем ВЭЖХ проводили с применением модуля VANQUISH FLEX, включающего четверичный насос с дегазатором, автосамплер, термостат колонки (установленный на 40°C), диодно-матричный детектор DAD и колонку, как указано в соответствующих способах ниже. МС-детектор (ISQ Thermo Scientific) был оснащен источником ионизации электрораспылением. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 700 за 0,2 секунды. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ в режиме положительной и 2 кВ в режиме отрицательной ионизации, температуру источника поддерживали на уровне 250°C. В качестве газа-распылителя применяли азот.

20 В дополнение к общей процедуре проводили обращенно-фазовую УВЭЖХ на колонке Luna Omega-C18 Phenomenex (1,6 мкм, 50×2,1 мм) со скоростью потока 0,600 мл/мин. Применяли две подвижные фазы: подвижная фаза А: вода (класс ЖХ-МС) с 0,1% FA; подвижная фаза В: ацетонитрил (LiChrosolv для ЖХ-МС, Merck), и их применяли для создания параметров градиента от 15% В в течение 0,2 минуты, от

15% до 95% в течение 1,6 минуты, 95% В в течение 0,60 минуты и 15% В в течение 0,10 минуты и указанные условия поддерживали в течение 1,05 минуты для восстановления равновесия в колонке (общее время работы 3,55 минуты). Применяли объем инъекции 0,8 мкл. Сбор данных проводили при помощи программного обеспечения Chromeleon 7.

**Таблица 2: время удерживания ( $R_t$ ) в минутах,  $[M+H]^+$ , процедура ЖХ-МС**

Пример	$R_t$	$[M+H]^+$	Процедура	Пример	$R_t$	$[M+H]^+$	Процедура
1	4,9	350,2	1	2	5,3	338,3	1
3	5,0	374,2	1	4	4,9	360,5	1
5	5,0	372,1	1	6	5,0	356,0	1
7	5,4	406,4	1	8	5,0	349,9	1
9	5,5	338,3	1	10	5,0	359,9	1
11	5,7	352,0	1	12	5,6	352,1	1
13	2,4	355,3	2	14	2,7	364,0	2
15	2,5	388,3	2	16	2,9	380,3	2
17	2,3	354,3	2	18	2,1	390,0	2
19	2,1	376,0	2	20	2,2	326,3	2
21	1,6	353,1	2	22	1,6	355,3	2
23	2,8	382,3	2	24	2,6	338,1	2
25	2,7	354,1	2	26	2,4	340,1	2
27	2,5	304,3	2	28	2,7	368,1	2
29	2,5	428,1	2	30	1,8	383,2	2
31	1,7	301,2	2	32	2,6	332,3	2
33	2,7	366,1	2	34	2,7	388,2	2
35	2,7	364,1	2	36	2,5	388,2	2
37	2,6	318,1	2	38	2,7	416,4	2

Пример	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Процедура	Пример	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Процедура
<b>39</b>	2,5	404,3	2	<b>40</b>	2,6	422,0	2
<b>41</b>	2,9	380,4	2	<b>42</b>	2,4	356,4	2
<b>43</b>	2,6	414,4	2	<b>44</b>	2,6	442,3	2
<b>45</b>	2,8	346,1	2	<b>46</b>	2,4	354,3	2
<b>47</b>	2,6	330,3	2	<b>48</b>	2,7	380,2	2
<b>49</b>	2,9	396,1	2	<b>50</b>	2,7	450,3	2
<b>51</b>	2,5	372,2	2	<b>52</b>	2,6	406,2	2
<b>53</b>	1,8	286,14	2	<b>54</b>	2,8	402,3	2
<b>55</b>	2,7	334,2	2	<b>56</b>	2,7	366,2	2
<b>57</b>	2,5	456,1	2	<b>58</b>	2,5	424,1	2
<b>59</b>	2,7	352,2	2	<b>60</b>	2,7	366,2	2
<b>61</b>	2,8	420,2	2	<b>62</b>	2,6	465,2*	2
<b>63</b>	2,5	370,3	2	<b>64</b>	2,7	348,2	2
<b>65</b>	2,5	374,2	2	<b>66</b>	2,40	400,2	2
<b>67</b>	2,8	420,2	2	<b>68</b>	1,9	421,1	2
<b>69</b>	2,8	446,3	2	<b>70</b>	2,6	442,8	2
<b>71</b>	2,5	374,3	2				

\* Ацетонитрильный аддукт

### Характеризация путем ЯМР

Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР записывали на ЯМР-спектрометрах Bruker 400 МГц или 600 МГц с применением CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (ТМС), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
1	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 3,36-3,46 (s, 3H), 3,82-3,92 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,93-7,06 (m, 3H), 7,13-7,24 (m, 4H)
2	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,98 (m, 2H), 1,09-1,27 (m, 4H), 1,57-1,79 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 3,47 (d, <i>J</i> = 7,24 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H)
3	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,26-1,43 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, <i>J</i> = 7,42 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H)
4	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,58 (dq, <i>J</i> = 12,83, 9,01 Гц, 1H), 1,77-1,96 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 1H), 2,12-2,31 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,65 (d, <i>J</i> = 7,61 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H)
5	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,75-1,87 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,04 (ушир. dd, <i>J</i> = 13,15, 7,56 Гц, 2H), 2,16-2,32 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,60 (d, <i>J</i> = 7,42 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 6,96-7,07 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 2H)
6	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,02-1,15 (m, 1H), 1,35-1,61 (m, 4H), 1,73-1,93 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 2H), 3,35 (ушир. s, 3H), 3,51 (ушир. s, 2H), 3,94-4,05 (m, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 9,58, 6,97, 2,34 Гц, 1H), 7,19-7,32 (m, 2H)
7	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,99-1,11 (m, 1H), 1,17-1,31 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,63-1,84 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 1H), 3,35 (d, <i>J</i> = 3,12 Гц, 3H), 3,50 (d, <i>J</i> = 7,42 Гц, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 7,79 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 6,95-7,09 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 2H)
8	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 3,46 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,86 (td, <i>J</i> = 8,25, 2,57 Гц, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> = 8,61 Гц, 2H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 8,52, 5,96 Гц, 1H), 7,06-7,15 (m, 3H)
9	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,82-0,98 (m, 2H), 1,11 (ушир. s, 2H), 1,50-1,65 (m, 5H), 1,65-1,76 (m, 2H), 3,29 (d, <i>J</i> = 7,15 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,94 (td, <i>J</i> = 8,25, 2,57 Гц, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H)
10	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,49 (dq, <i>J</i> = 12,96, 9,03 Гц, 1H), 1,68-1,92 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 1H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 1H), 3,37-3,45 (s, 3H), 3,49 (d, <i>J</i> = 7,61 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,96 (td, <i>J</i> = 8,20, 2,66 Гц, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
11	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,05-1,17 (m, 2H), 1,30 (dt, <i>J</i> = 12,60, 9,51 Гц, 2H), 1,38-1,68 (m, 8H), 1,71-1,82 (m, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 7,79 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,95 (td, <i>J</i> = 8,27, 2,52 Гц, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H)
12	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,11-1,27 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 4H), 1,61-1,74 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,46 (d, <i>J</i> = 7,79 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H)
13	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,79-0,91 (m, 2H), 1,03-1,10 (m, 3H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 5H), 2,19 (d, <i>J</i> = 7,08 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 4,72 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 5,09 Гц, 1H)
14	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm -0,07-0,04 (m, 2H), 0,04-0,16 (m, 2H), 0,70 (ушир. d, <i>J</i> = 13,63 Гц, 2H), 0,93-1,12 (m, 2H), 1,42-1,66 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,35 (d, <i>J</i> = 7,63 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 6,79-6,91 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H)
15	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,14-1,29 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,54-1,83 (ушир. s, 4H), 1,96-2,08 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 2H)
16	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,79 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,98-1,20 (m, 5H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,55-3,66 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H)
17	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,75-0,86 (m, 2H), 0,93-1,08 (m, 3H), 1,41-1,53 (ушир. s, 4H), 1,58-1,65 (m, 2H), 3,18 (d, <i>J</i> = 7,45 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1H)
18	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,12-1,22 (m, 2H), 1,38-1,56 (m, 5H), 1,90-2,03 (m, 2H), 3,25 (d, <i>J</i> = 7,08 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,63 Гц, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1H)
19	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,40 (dq, <i>J</i> = 13,06, 9,09 Гц, 1H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 1H), 3,37 (d, <i>J</i> = 7,45 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,63 Гц, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 1H)
20	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,31-1,40 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 1,25 Гц, 2H), 4,07-4,13 (m, 1H), 6,91-7,03 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
21	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,08-1,32 (m, 2H), 1,54 (ушир. dd, <i>J</i> = 8,57, 4,06 Гц, 4H), 1,66-1,76 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,82 (ушир. d, <i>J</i> = 11,76 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,55 (ушир. dd, <i>J</i> = 13,82, 9,32 Гц, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H)
22	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,41-2,50 (m, 4H), 2,54 (t, <i>J</i> = 6,32 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 4H), 3,72 (t, <i>J</i> = 6,32 Гц, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 1,38 Гц, 2H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H)
23	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,72 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,00-1,13 (m, 2H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,34 (ddd, <i>J</i> = 11,73, 8,16, 3,63 Гц, 2H), 1,48-1,66 (m, 3H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 4,01 (ушир. s, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,88 Гц, 1H)
24	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,71-0,85 (m, 2H), 0,99-1,13 (m, 2H), 1,31 (dt, <i>J</i> = 14,63, 7,30, 7,30, 3,77, 3,77 Гц, 1H), 1,57 (ушир. d, <i>J</i> = 9,38 Гц, 6H), 2,17 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,31-3,40 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,13-7,24 (ушир. s, 2H)
25	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,85-0,97 (m, 2H), 1,07-1,31 (m, 4H), 1,53-1,74 (m, 5H), 2,38 (d, <i>J</i> = 6,75 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H)
26	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,12-1,27 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,91-2,07 (m, 2H), 3,32 (d, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H)
27	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,73-0,92 (m, 2H), 0,98-1,12 (m, 3H), 1,45-1,59 (m, 4H), 1,59-1,67 (m, 2H), 3,24 (d, <i>J</i> = 7,13 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H)
28	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,94-1,06 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 3H), 1,33-1,72 (ушир. s, 8H), 3,18 (d, <i>J</i> = 7,88 Гц, 2H), 3,39-3,42 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H), 7,27-7,39 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 1H)
29	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 3,49 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,69-6,82 (m, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,44, 5,32 Гц, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,38 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,38 Гц, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,38, 1,88 Гц, 1H), 8,55 (s, 2H)
30	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,82 (s, 6H), 2,53-2,62 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,63 (ушир. t, <i>J</i> = 5,32 Гц, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
31	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,73-0,90 (m, 2H), 0,99-1,15 (m, 3H), 1,32-1,51 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 5H), 2,13 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 4,00 Гц, 1H)
32	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,76 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,99-1,13 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,53-1,74 (m, 2H), 3,22 (dd, <i>J</i> = 14,01, 11,51 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 2H), 6,96-7,13 (m, 3H), 7,18-7,27 (m, 1H)
33	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,07-1,23 (m, 2H), 1,28-1,46 (m, 4H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 14,13, 11,38 Гц, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 14,07, 3,44 Гц, 1H), 3,86-3,98 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H)
34	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,17 (t, <i>J</i> = 7,19 Гц, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,52-1,85 (m, 4H), 1,95-2,12 (m, 2H), 3,45 (d, <i>J</i> = 7,38 Гц, 2H), 3,69 (q, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,93 (d, <i>J</i> = 1,25 Гц, 2H), 6,91-7,05 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 2H)
35	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm -0,08-0,03 (m, 2H), 0,05-0,13 (m, 2H), 0,64-0,72 (m, 2H), 0,87-1,02 (m, 2H), 1,35-1,56 (m, 5H), 3,21 (d, <i>J</i> = 7,38 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 6,80 (td, <i>J</i> = 8,25, 2,63 Гц, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H)
36	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,08-1,21 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 3H), 1,91-2,03 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,91 (td, <i>J</i> = 8,22, 2,56 Гц, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H)
37	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,98-1,10 (m, 2H), 1,16-1,32 (m, 2H), 1,32-1,64 (ушир. s, 7H), 1,64-1,78 (m, 2H), 3,24 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H)
38	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,71-0,91 (m, 2H), 0,94-1,08 (m, 2H), 1,39-1,67 (m, 7H), 2,20 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,41-3,51 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,38 Гц, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 1,75 Гц, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,44, 2,06 Гц, 1H), 8,53 (s, 2H)
39	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,01-1,14 (m, 2H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,48-1,65 (m, 5H), 1,84-2,00 (m, 2H), 3,33-3,45 (ушир. s, 5H), 4,00 (s, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H)
40	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,77-0,93 (m, 1H), 0,97-1,12 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 2H), 3,21 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 1H), 3,34 (d, <i>J</i> = 7,88 Гц, 1H), 3,41 (d, <i>J</i> = 3,00 Гц, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (ушир. d, <i>J</i> = 7,63 Гц, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,65 (ушир. d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
41	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,76 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,92-1,15 (m, 5H), 1,21-1,36 (m, 4H), 1,41 (ушир. dd, <i>J</i> = 11,69, 2,69 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,90 (td, <i>J</i> = 8,25, 2,63 Гц, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H)
42	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,09-1,28 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,57 (ушир. dd, <i>J</i> = 10,63, 2,38 Гц, 4H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,30 (d, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,31-7,41 (m, 1H)
43	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,16-0,30 (m, 2H), 0,35-0,49 (m, 2H), 0,99-1,17 (m, 1H), 1,17-1,36 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 4H), 1,96-2,14 (m, 2H), 3,45 (d, <i>J</i> = 7,38 Гц, 2H), 3,51 (d, <i>J</i> = 7,00 Гц, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 1,13 Гц, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,12-7,29 (m, 2H)
44	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,30-1,48 (m, 2H), 1,57-1,80 (m, 4H), 1,83 (td, <i>J</i> = 7,38, 3,88 Гц, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,56 (d, <i>J</i> = 7,38 Гц, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 1,13 Гц, 2H), 4,32 (q, <i>J</i> = 8,38 Гц, 2H), 7,03-7,13 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 2H)
45	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,76 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,91-1,12 (m, 5H), 1,22-1,34 (m, 4H), 1,38 (ушир. dd, <i>J</i> = 11,82, 2,56 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H)
46	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,05-1,19 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,52-1,70 (ушир. s, 5H), 1,91-2,02 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,96-7,10 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 1H)
47	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm -0,07 - 0,04 (m, 2H), 0,04-0,16 (m, 2H), 0,67 (ушир. d, <i>J</i> = 14,63 Гц, 2H), 0,88-1,03 (m, 2H), 1,35-1,51 (m, 5H), 3,21 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H)
48	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm -0,15 - -0,03 (m, 2H), -0,03 - 0,08 (m, 2H), 0,60 (ушир. d, <i>J</i> = 14,01 Гц, 2H), 0,78-0,95 (m, 2H), 1,24-1,41 (m, 5H), 3,09 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H)
49	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,73 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,87-0,96 (m, 2H), 0,96-1,11 (m, 3H), 1,17-1,41 (m, 6H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,63 Гц, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H)
50	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,12-1,36 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 5H), 1,93-2,07 (m, 2H), 3,44 (d, <i>J</i> = 7,38 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,91-7,01 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 7H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
51	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,91-1,06 (m, 1H), 1,11-1,26 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 3,35 (d, <i>J</i> = 7,50 Гц, 2H), 3,44-3,48 (ушир. s, 4H), 3,90 (s, 2H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H)
52	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,87-1,04 (m, 1H), 1,04-1,26 (m, 1H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,48-1,77 (m, 5H), 1,77-1,94 (m, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,40 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 6,84-6,97 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H)
53	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 3,26 (s, 3H), 3,74-3,78 (ушир. s, 4H), 3,40 (s, 2H), 6,96 (ушир. t, <i>J</i> = 8,17 Гц, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H)
54	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,13 (dtd, <i>J</i> = 13,51, 10,18, 10,18, 3,00 Гц, 2H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,40-1,59 (m, 5H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,31 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,38 (q, <i>J</i> = 8,36 Гц, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H)
55	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,12 (dtd, <i>J</i> = 13,46, 10,16, 10,16, 2,91 Гц, 2H), 1,27-1,35 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 4H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 7,81 Гц, 2H), 3,44-3,49 (m, 3H), 3,99-4,06 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H)
56	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,03 (s, 3H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 8H), 1,60-1,67 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,98 (d, <i>J</i> = 1,45 Гц, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H)
57	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,28-1,47 (m, 2H), 1,55-1,82 (ушир. s, 4H), 1,84 (ушир. s, 1H), 2,13 (ушир. s, 2H), 2,42-2,62 (m, 2H), 3,54 (ушир. d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 3,93-4,04 (ушир. s, 4H), 7,01-7,13 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H)
58	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,29-1,45 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 5H), 2,06-2,21 (m, 2H), 3,55 (ушир. d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,07 (td, <i>J</i> = 13,48, 4,06 Гц, 2H), 5,80-6,16 (m, 1H), 7,07 (ушир. t, <i>J</i> = 8,25 Гц, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H)
59	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,04-1,23 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 2H), 1,39-1,80 (m, 9H), 2,26 (ушир. d, <i>J</i> = 6,38 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 7,03 (ушир. t, <i>J</i> = 8,69 Гц, 1H), 7,18-7,36 (m, 2H)
60	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,11-1,28 (m, 3H), 1,34 (ушир. t, <i>J</i> = 6,94 Гц, 3H), 1,45-1,78 (ушир. s, 10H), 2,28 (ушир. d, <i>J</i> = 6,50 Гц, 2H), 3,85 (q, <i>J</i> = 6,80 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,05 (ушир. t, <i>J</i> = 8,76 Гц, 1H), 7,24-7,38 (m, 2H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
61	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,08-1,24 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 2H), 1,42-1,74 (m, 9H), 2,28 (ушир. d, J = 6,63 Гц, 2H), 4,37 (q, J = 8,38 Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,06 (ушир. t, J = 8,88 Гц, 1H), 7,23-7,46 (m, 2H)
62	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,12-1,26 (m, 2H), 1,39-1,60 (ушир. s, 5H), 1,92-2,07 (m, 2H), 3,31 (d, J = 7,13 Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,30 (q, J = 8,38 Гц, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H)
63	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,13-1,23 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,19 Гц, 3H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 3,28 (d, J = 7,13 Гц, 2H), 3,77 (q, J = 7,21 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H)
64	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,05-1,20 (m, 2H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,19 Гц, 3H), 1,41-1,70 (ушир. s, 8H), 1,70-1,81 (m, 1H), 3,28 (d, J = 7,88 Гц, 2H), 3,85 (q, J = 7,13 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H)
65	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,19-1,32 (m, 3H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,51 (dquin, J = 16,16, 8,09, 8,09, 8,09, 8,09 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 7,63 Гц, 2H), 3,77 (q, J = 7,21 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H)
66	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,28-0,36 (m, 2H), 0,45-0,52 (m, 2H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,56-1,64 (ушир. s, 1H), 1,83-1,97 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,50 (dt, J = 16,11, 8,27 Гц, 1H), 3,60 (d, J = 6,99 Гц, 2H), 3,66 (d, J = 7,63 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H)
67	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,18-1,31 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,94 (ушир. d, J = 7,63 Гц, 1H), 3,51 (ушир. d, J = 7,81 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,32 (q, J = 8,23 Гц, 2H), 7,07 (ушир. t, J = 8,45 Гц, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H)
68	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,34-1,45 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,07 (ушир. s, 1H), 3,21 (ушир. d, J = 11,87 Гц, 1H), 3,92-4,05 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,21-4,31 (m, 3H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H)
69	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0,28-0,33 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 2H), 1,05 (qd, J = 12,79, 2,76 Гц, 1H), 1,10-1,18 (m, 1H), 1,22-1,31 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 3H), 1,63-1,84 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,62 (d, J = 7,63 Гц, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 7,05 (ушир. t, J = 8,27 Гц, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H)

КОД АХХАМ	<sup>1</sup> H-ЯМР
70	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,18-1,29 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 3H), 1,73 (ушир. d, J = 15,51 Гц, 2H), 2,04 (ушир. d, J = 7,25 Гц, 2H), 2,31 (d, J = 7,00 Гц, 2H), 4,36 (q, J = 8,38 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,06 (t, J = 8,88 Гц, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H)
71	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,04-1,24 (m, 2H), 1,40-1,63 (m, 3H), 1,67 (ушир. d, J = 13,38 Гц, 2H), 1,96 (ушир. d, J = 6,88 Гц, 2H), 2,23 (d, J = 7,13 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,96 (t, J = 8,88 Гц, 1H), 7,13-7,31 (m, 2H)

### Фармакологические примеры

Было обнаружено, что соединения из примеров согласно настоящему изобретению являются активными в анализе канала P2X7 человека путем метода автоматической фиксации потенциала.

Для непосредственного мониторинга блока канала P2X7 был разработан и реализован электрофизиологический анализ на автоматизированном электрофизиологическом приборе QPatch16X.

Клетки НЕК-293, экспрессирующие каналы P2X7, культивировали в модифицированной ЕМЕМ.

За 72 часа до эксперимента 5 миллионов клеток высевали во флаконы T225. Непосредственно перед экспериментом клетки два раза промывали, отделяли от колбы с трипсином-ЭДТА, ресуспендировали в растворе суспензии и помещали в прибор QPatch16X.

Соединения (20 мМ раствор в 100% ДМСО), хранившиеся при -20°C, готовили в день эксперимента (первое разведение 1:20 в 100% ДМСО для приготовления 1 мМ исходного раствора, а затем 1 мкМ раствор во внешнем растворе + серийное разведение 1:10).

Стандартные эксперименты по фиксации напряжения на цельной клетке проводили при комнатной температуре. В указанных экспериментах применяли

многоотверстную технологию, а данные собирали при 2 кГц.

Внутриклеточный раствор содержал (мМ) 135 CsF, 10 NaCl, 1 EGTA, 10 HEPES (pH 7,2 с CsOH), тогда как внеклеточный раствор содержал (мМ) 145 NaCl, 4 KCl, 0,5 MgCl<sub>2</sub>, 1 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 10 Glc (pH 7,4 с NaOH).

5

После надлежащей изоляции системы и пропускания тока в полноклеточной конфигурации клетки выдерживали при -80 мВ. Ток P2XR7 вызывали путем применения только 100 мкМ VzATP (4 раза), а затем в присутствии возрастающих концентраций исследуемого соединения (1, 10, 100 и 1000 нМ).

10 Периоды предварительного инкубирования с 5 по 8 включали возрастающие концентрации интересующего соединения (1, 10, 100 и 1000 нМ), как показано на фигуре (протокол применения).

**Фигура: протокол применения.**

15 Измеряли и нормировали максимальный входящий ток, вызываемый VzATP при отсутствии или в присутствии возрастающих концентраций исследуемых соединений. Потенциальный агонистический эффект измеряли как % от контроля и как IC<sub>50</sub>, определенная путем построения дозозависимых кривых при помощи следующего уравнения:

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

20

где:

X = логарифм концентрации;

Y = нормализованный ответ, от 100% до 0%, уменьшающийся по мере увеличения X;

LogIC<sub>50</sub>: те же логарифмические единицы, что и для X;

25

HillSlope: коэффициент уклона или HS, безразмерный.

Ниже приведены диапазоны активности A, B, C и D, где A составляет <10 нМ; B составляет 10-100 нМ, C составляет 0,1-1 мкМ, D составляет 1-10 мкМ.

<b>Пример</b>	<b>Q-Patch для человека</b> (диапазон активности, см. выше)
<b>2</b>	A
<b>3</b>	B
<b>5</b>	B
<b>11</b>	B
<b>12</b>	A
<b>13</b>	D
<b>14</b>	A
<b>15</b>	B
<b>16</b>	B
<b>17</b>	C
<b>18</b>	B
<b>19</b>	C
<b>20</b>	D
<b>21</b>	D
<b>22</b>	D
<b>23</b>	D
<b>24</b>	C
<b>25</b>	C
<b>26</b>	C
<b>27</b>	D
<b>28</b>	C
<b>29</b>	D
<b>30</b>	D
<b>31</b>	C
<b>32</b>	D
<b>33</b>	B
<b>34</b>	B
<b>35</b>	C
<b>36</b>	C
<b>37</b>	C
<b>38</b>	D
<b>39</b>	C
<b>40</b>	C
<b>41</b>	D
<b>42</b>	B
<b>43</b>	B
<b>44</b>	A
<b>45</b>	D
<b>46</b>	D
<b>47</b>	C
<b>48</b>	C
<b>49</b>	D
<b>50</b>	A
<b>51</b>	C
<b>52</b>	C

Пример	Q-Patch для человека (диапазон активности, см. выше)
53	D
55	C
56	D
57	B
58	B
60	C
61	C
62	A
63	B
65	D
66	C
67	B
68	D
69	B
70	C

**Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению являются активными в анализе притока кальция в канал P2X7 человека**

Внеклеточное связывание Vz-АТР с рецептором P2X7 открывает канал и обеспечивает приток  $Ca^{2+}$  в клетки. Указанный приток  $Ca^{2+}$  измеряли в клетках НЕК-293, стабильно трансфицированных рецептором P2X7, с применением набора для анализа кальция Screen Quest™ Fluo-8 No Wash (AAт Bioquest®, кат. № 36316). При попадании внутрь клетки липофильные блокирующие группы Fluo-8 расщепляются неспецифическими клеточными эстеразами, в результате чего образуется отрицательно заряженный флуоресцентный краситель, который остается внутри клеток. Его флуоресценция увеличивается при связывании с кальцием. Когда клетки НЕК-293/P2X7 стимулируются Vz-АТР,  $Ca^{2+}$  проникает в клетки и флуоресценция Fluo-8 NW увеличивается. Краситель имеет спектр поглощения, совместимый с возбуждением на длине волны 488 нм источниками аргонового лазера, а длина волны его излучения находится в диапазоне 515-575 нм.

Клетки НЕК-293, стабильно трансфицированные рецептором P2X7, высевали на ночь в питательную среду в количестве от 10000 до 20000 клеток/лунка

в 384-луночном планшете. Через 24 часа среду удаляли и клетки при КТ в течение 1 часа предварительно загружали 20 мкл/лунка Fluo-8 NW. Затем при помощи FLIPR TETRA вводили 10 мкл/лунка испытываемых соединений и эталонного антагониста A438079 в 3X-концентрации и отслеживали кинетический ответ в течение пяти минут. При помощи FLIPR TETRA проводили вторую инъекцию 15 мкл/лунка 3x эталонного активатора (Bz-ATP в EC<sub>80</sub>) и регистрировали сигнал испускаемой флуоресценции в течение трех дополнительных минут. Все эксперименты проводили в буфере для анализа с низким содержанием двухвалентных катионов (0,3 мМ Ca<sup>2+</sup> и 0 мМ Mg<sup>2+</sup>). Действие испытываемых соединений измеряли как процент ингибирования по сравнению с эталонным антагонистом и соответственно рассчитывали значения IC<sub>50</sub>. Ниже приведены диапазоны активности А, В, С и D, где А составляет <200 нМ; В составляет 200 нМ-1 мкМ, С составляет 1-10 мкМ, D составляет 10-30 мкМ.

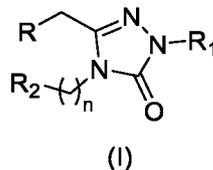
<b>Пример</b>	<b>P2X7 человека</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>P2X7 мыши</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>P2X7 крысы</b> (диапазон активности, см. выше)
1	С	С	В
2	В	В	А
3	А	В	А
4	В	С	В
5	В	С	А
6	В	В	А
7	А	В	А
8	С	С	С
9	В	В	А
10	Д	С	В
11	А	В	А
12	А	А	А
13	Д	Д	Д
14	А	А	А
15	А	С	А
16	В	С	В
17	В	С	А
18	А	С	А
19	С	Д	В
20	Д	Д	Д
21	С	Д	С
22	Д	Д	Д

<b>Пример</b>	<b>Р2Х7 человека</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>Р2Х7 мышцы</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>Р2Х7 крысы</b> (диапазон активности, см. выше)
23	B	B	A
24	B	C	A
25	C	D	C
26	B	C	A
27	C	C	A
28	B	C	A
29	D	D	D
30	C	D	C
31	C	D	C
32	C	C	A
33	A	B	A
34	A	A	A
35	B	C	A
36	B	C	B
37	B	B	A
38	B	C	B
39	B	C	B
40	A	C	A
41	B	D	C
42	A	B	A
43	A	A	A
44	A	A	A
45	C	D	C
46	C	C	B
47	B	C	A
48	B	C	A
49	C	D	D
50	A	A	A
51	B	C	A
52	B	C	A
53	D	D	D
54	B	B	A
55	B	C	A
56	C	D	C
57	A	A	A
58	A	A	A
59	B	B	A
60	B	C	A
61	B	C	A
62	A	A	A
63	A	B	A
64	A	B	A
65	C	D	B
66	B	C	A
67	A	A	A
68	C	C	B

<b>Пример</b>	<b>Р2Х7 человека</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>Р2Х7 мыши</b> (диапазон активности, см. выше)	<b>Р2Х7 крысы</b> (диапазон активности, см. выше)
<b>69</b>	A	B	A
<b>70</b>	B	C	A
<b>71</b>	B	C	B

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



5           включая любую его стереохимически изомерную форму, где:

R представляет собой ароматическое, алифатическое, гетероароматическое или гетероалифатическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из:

галогена;

10           C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из:

галогена;

15           OR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

группы NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

20           фенильного кольца, необязательно замещенного галогеном;

n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1;

R<sub>2</sub> выбран из ароматического, гетероароматического, алифатического и гетероалифатического моноциклического или бициклического кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из:

25           галогена;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами; и

гетероароматического кольца, обязательно замещенного одним или более галогенами;

или R<sub>2</sub> представляет собой -ОН.

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, отличающееся тем, что:

R представляет собой фенил, пиридинил, циклогексил, циклогептил, пиперидинил или пиперазинил, обязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из:

галогена, предпочтительно Cl и F;

10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила, обязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно метила или трифторметила.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, предпочтительно метил или этил, обязательно замещенный:

одним или более галогенами, предпочтительно F,

C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкилом, предпочтительно циклопропилем, обязательно замещенным галогеном, предпочтительно F, или

фенильным кольцом.

20 4. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> выбран из ароматического, алифатического, гетероароматического или гетероалифатического кольца, выбранного из фенила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> бициклоалканила, пиридинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила и морфолинила, где указанное кольцо обязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, гетероароматического кольца, обязательно замещенного галогеном, и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, обязательно замещенного одним или более атомами галогена, или R<sub>2</sub> представляет собой -ОН.

5. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, отличающееся тем, что:

R выбран из циклогептила, циклогексила или фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F или Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, предпочтительно метилом, необязательно замещенным галогеном, предпочтительно F;

R<sub>1</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила или этила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F; или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкила, предпочтительно циклопропила, необязательно замещенного галогеном, предпочтительно F, или фенильным кольцом;

n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1.

R<sub>2</sub> выбран из:

- фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, предпочтительно F или Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F, и пиримидинила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;
- пиридинила, необязательно замещенного одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилами, предпочтительно метилом, необязательно замещенным одним или более галогенами, предпочтительно F;
- пиперидинила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, предпочтительно метилом;
- циклогексила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, предпочтительно F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, предпочтительно метила, необязательно замещенного галогеном, предпочтительно F;
- циклопропила, циклопентила или циклогептила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;

- тетрагидрофуранила;
- морфолинила, необязательно замещенного одним или более C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилами, предпочтительно метилом;
- бицикло[3.1.0]гексан-3-ила;
- 5 - спиро[2.5]октан-6-ила, необязательно замещенного одним или более галогенами, предпочтительно F;
- -ОН.

6. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, отличающееся тем, что:

10 R независимо выбран из циклогексила, 4,4-дифторциклогексила, циклогептила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, 2-фторфенила, 4-фторфенила, 2-хлорфенила, 2-трифторметилфенила;

R<sub>1</sub> независимо выбран из водорода, метила, этила, 2,2,2-трифторэтила, циклопропилметила, бензила, 3,3,3-трифторпропила, 2,2-дифторэтила;

15 n равно 1 или 2; предпочтительно n равно 1;

R<sub>2</sub> независимо выбран из 4-фторфенила, 2-хлор-6-фторфенила, 2-трифторметилфенила, 2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)фенила, 2-метилпиридин-3-ила, циклогексила, 4,4-дифторциклогексила, 3,3-дифторциклопентила, 6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 4-фторциклогексила, 4-трифторметилциклогексила, циклогептила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 4-спиро[2,5]октан-6-ила, 4,4-диметилциклогексила, тетрагидрофуран-2-ила, 1-метилпиперидин-2-ила, морфолинила, 2,2-диметилциклогексила, 3,3-диметилморфолинила, циклогептилметила и -ОН.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

25

Пример	Название по номенклатуре IUPAC
1	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
2	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-

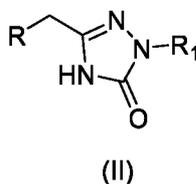
Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
3	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
4	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
5	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
6	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4-фторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
7	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
8	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
9	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
10	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
11	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
12	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
13	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
14	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
15	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
16	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
17	4-(циклогексилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
18	4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
19	4-((3,3-дифторциклопентил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
20	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
21	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
22	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метил-4-(2-морфолиноэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
23	4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
24	4-(2-хлор-6-фторбензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он
25	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-(2-(трифторметил)бензил)-

Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
26	4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
27	4-(циклогексилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
28	4-(циклогептилметил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
29	4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(4-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
30	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-(3,3-диметилморфолино)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
31	5-(циклогексилметил)-2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
32	4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
33	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((2,2-диметилциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
34	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
35	5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
36	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
37	4-(циклогептилметил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
38	4-(2-хлор-5-(5-фторпиримидин-2-ил)бензил)-5-(циклогексилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
39	4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
40	2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
41	5-(2-хлор-4-фторбензил)-4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
42	5-(2-хлорбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
43	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
44	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
45	4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
46	4-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-5-(2-фторбензил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
47	5-(2-фторбензил)-2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

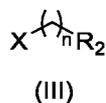
Пример	Название по номенклатуре IUPAC
48	2-метил-4-(спиро[2.5]октан-6-илметил)-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
49	4-(2-(4,4-диметилциклогексил)этил)-2-метил-5-(2-(трифторметил)бензил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
50	2-бензил-5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
51	5-(2-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
52	5-(2-хлор-4-фторбензил)-2-метил-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
53	5-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
54	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
55	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
56	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метил-4-[(1-метилциклогептил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
57	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(3,3,3-трифторпропил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
58	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2-дифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
59	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
60	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
61	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
62	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
63	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
64	5-[(2-хлорфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
65	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
66	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-(циклопропилметил)-4-[(3,3-дифторциклопентил)метил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
67	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-(циклогептилметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
68	5-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-

Пример	Название по номенклатуре IUPAC
	триазол-3-он
69	5-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(циклопропилметил)-4-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
70	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он
71	4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

8. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, включающий реакцию соединения формулы (II):



5 где R и R<sub>1</sub> являются такими, как определено выше, с соединением формулы (III):



где R<sub>2</sub> и n являются такими, как определено выше, и X представляет собой подходящую уходящую группу; и необязательно превращение полученного соединения формулы (I) в его аддитивную соль и/или получение его стереохимически изомерных форм.

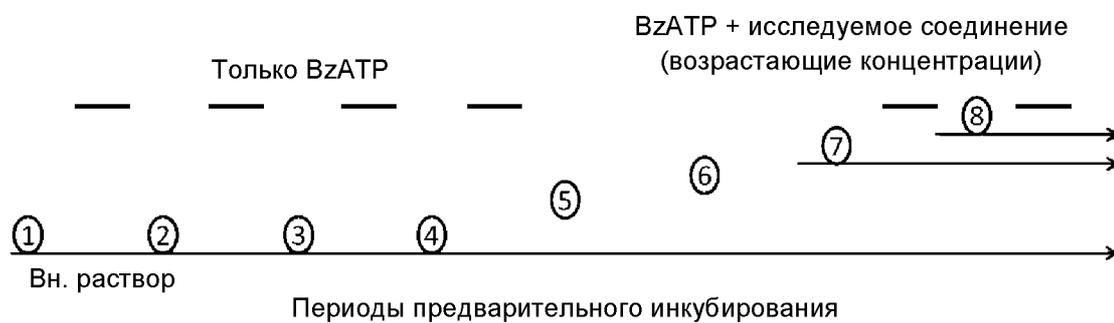
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, по пп. 1-7, и фармацевтически приемлемый разбавитель и/или носитель.

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, включая любую его стереохимически изомерную форму, по пп. 1-7 для применения в качестве лекарственного средства.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, включая

любую его стереохимически изомерную форму, по пп. 1-7 для применения для лечения состояний или заболеваний, выбранных из состояний или заболеваний, опосредованных рецептором P2X7.

12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, включая  
5 любую его стереохимически изомерную форму, по пп. 1-7 для применения для профилактики и/или лечения нейродегенеративных, когнитивных, психических расстройств, нейропатической боли, хронической боли, воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата, фиброза печени, расстройств желудочно-кишечного тракта, расстройств мочеполовой системы, офтальмологических  
10 заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), раковых заболеваний и пролиферативных заболеваний.



Фигура