

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036456

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.11.12

(21) Номер заявки

201892714

(22) Дата подачи заявки

2017.05.26

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(54) ИМИДАЗОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЭЛАСТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ЧЕЛОВЕКА

(31) 16172196.4

(56) US-A1-2011082155

(32) 2016.05.31

(33) EP

(43) 2019.05.31

(86) PCT/EP2017/062754

(87) WO 2017/207430 2017.12.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

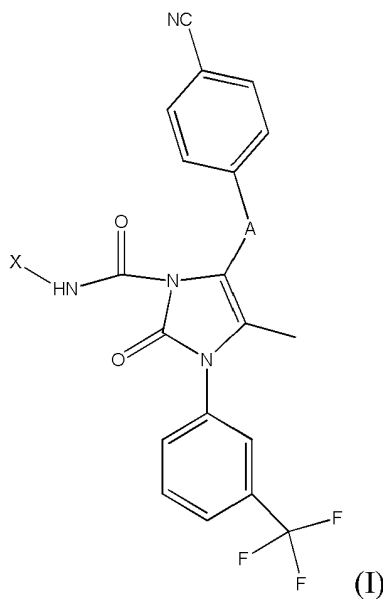
(72) Изобретатель:

Саттон Джонатан Марк, Хилд Роберт
Эндрю, Дженнингз Эндрю Стефен
Роберт, Капальди Кармелида, Армани
Элизабетта (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к имидазолоновым производным формулы (I), обладающим свойствами ингибирования эластазы нейтрофилов человека, и их применению в терапии.



036456 B1

036456 B1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к имидазолоновым производным, обладающим свойствами ингибирования эластазы нейтрофилов человека, и их применению в терапии.

Предпосылки создания изобретения

Эластаза нейтрофилов человека (HNE) представляет собой 32 кДа серинпротеиназу, обнаруженную в азурофильных гранулах нейтрофилов. Она участвует в расщеплении широкого ряда белков внеклеточного матрикса, включая фибронектин, ламинин, протеогликаны, коллагены III типа и IV типа, а также эластин (Bieth, G. Regulation of Matrix accumulation, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306).

Долгое время считалось, что HNE играет важную роль в гомеостазе через восстановление и устранение поврежденных тканей путем расщепления структурных белков тканей. Она также связана с защитой против бактериальной инвазии путем расщепления тела бактерий. Помимо ее эффектов на ткани матрикса HNE вовлечена в повышение уровня экспрессии IL-8 гена и также индуцирует высвобождение IL-8 из эпителиальных клеток легкого. В животных моделях хронической обструктивной болезни легких, индуцируемой табачным дымом, как низкомолекулярные ингибиторы, так и белковые ингибиторы HNE ингибируют воспалительный ответ и развитие эмфиземы (Wright, J.L. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 199-207). Таким образом, HNE может играть роль как в разрушении матрикса, так и в усилении воспалительных ответов в хронических респираторных заболеваниях, где характерным признаком является миграция нейтрофилов.

Действительно, считают, что HNE играет роль в некоторых легочных заболеваниях, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), кистозный фиброз (КФ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), эмфизему легких, пневмонию и фиброз легких. Она также вовлечена в некоторые сердечно-сосудистые заболевания, связанные с ремоделированием ткани, например, такие как сердечная недостаточность и образование ишемических повреждений ткани после острого инфаркта миокарда.

ХОБЛ представляет собой обобщающее понятие, охватывающее три разных патологических состояния, которые все способствуют ограничению воздушного потока: хронический бронхит, эмфизема и заболевание мелких дыхательных путей. Как правило, все три будут в различной степени присутствовать у пациентов, у которых обнаружена ХОБЛ, и все три могут возникать из-за нейтрофил-опосредованного воспаления, что подтверждается повышенным количеством нейтрофилов, наблюдаемым в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BAL) у пациентов с ХОБЛ (Thompson, A.B.; Daughton, D. et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1989, 140, 1527-1537).

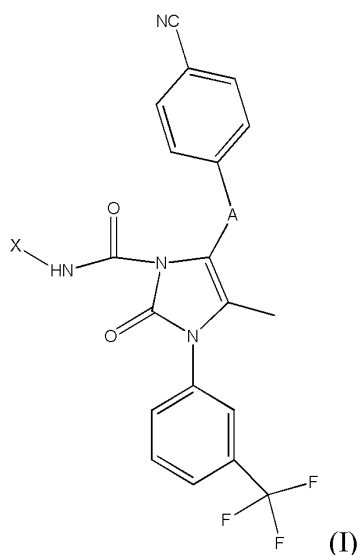
Долгое время считалось, что главной патогенной детерминантой в ХОБЛ является баланс протеаз-антипротеаз (также известный как "гипотеза эластазы:антиэластазы"), где дисбаланс HNE и эндогенных антипротеаз, таких как α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ), секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы (SLPI) и презлафин, приводит к различным воспалительным расстройствам ХОБЛ. У субъектов, которые имеют генетический дефицит ингибитора протеазы α_1 -антитрипсина, развивается эмфизема, тяжесть которой со временем увеличивается (Laurrell, C.B.; Eriksson, S. Scand. J. Clin. Invest. 1963 15, 132-140). Избыток HNE поэтому является деструктивным, приводящим к нарушению морфологии легких с утратой эластичности и деструкцией альвеолярных соединений дыхательных путей в легком (эмфизема), при одновременно увеличивающейся микрососудистой проницаемости и гиперсекреции слизи (хронический бронхит).

К настоящему времени раскрыты некоторые ингибиторы человеческих нейтрофилов. В частности, WO 2011/110858, WO 2011/110859, WO 2014/095700 и WO 2015/091281 описывают пиримидиновые производные, обладающие свойствами ингибирования эластазы нейтрофилов человека.

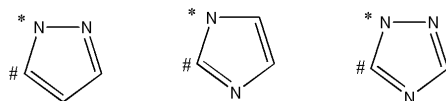
Хотя были раскрыты некоторые ингибиторы HNE, как указано выше, остается потребность в дополнительных ингибиторах HNE. В частности, остается потребность в дополнительных ингибиторах HNE с высокой активностью, направленной на ингибирование HNE фермента. Особенно полезной также могла бы быть идентификация дополнительных ингибиторов HNE с высокой активностью, направленной на ингибирование HNE фермента, и которые могли бы показать подходящий профиль для их разработки в виде лекарственной формы для ингаляции.

Изобретение направлено на разрешение указанных выше проблем.

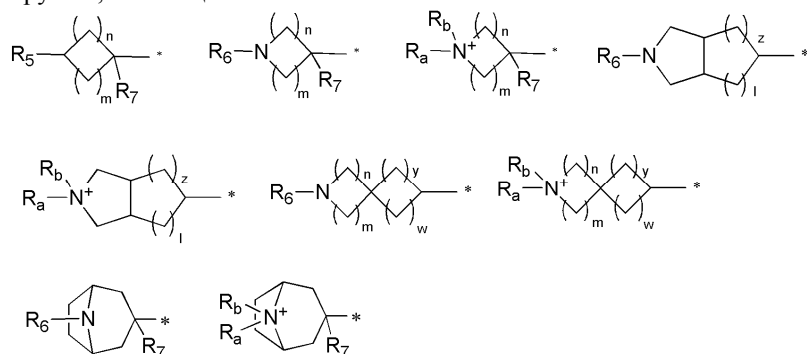
В одном аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



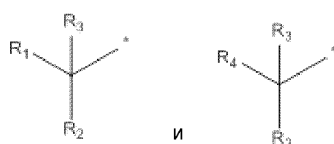
где A выбран из группы, состоящей из



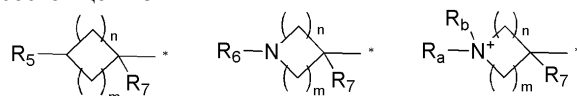
X выбран из группы, состоящей из



или выбран из группы, состоящей из



R₁ выбран из группы, состоящей из



n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

m имеет значение 0 или представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

t имеет значение 0 или представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

y представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

w представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

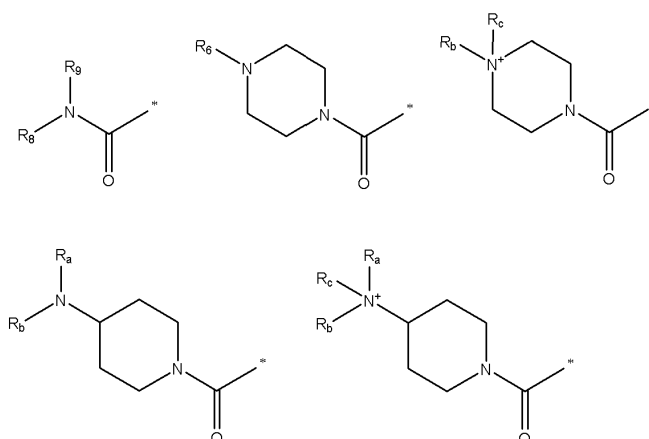
z имеет значение 0 или 1;

l имеет значение 0 или 1;

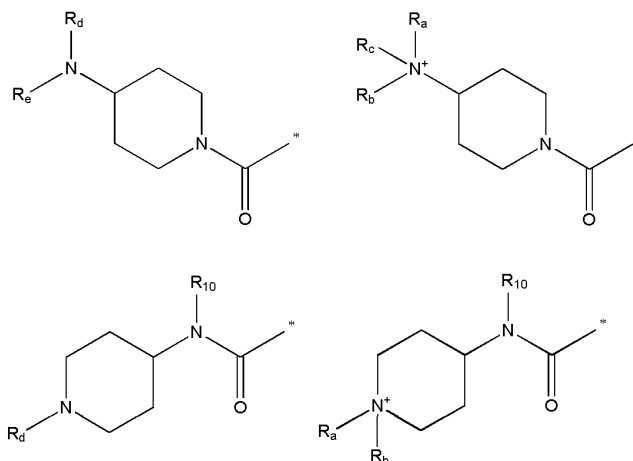
R₂ представляет собой -H или линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил;

R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил, или R₂ и R₃ могут вместе образовывать циклоалкил;

R₄ выбран из группы, состоящей из -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и гетероарила, где любой из таких арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и гетероарила, и необязательно может быть замещен одной или несколькими -(C₁-C₄)алкильными группами, или R₄ выбран из группы, состоящей из



R₅ выбран из группы, состоящей из арил-(C₁-C₄)алкиленокси-, линейного или разветвленного (C₁-C₄)алкил-OC(O)-NH-, -(CH₂)_t-N⁺R_aR_bR_c-, -C(O)-N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -C(O)N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, -C(O)O(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -C(O)O(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, -(CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -(CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, или выбран из группы, состоящей из



R₆ выбран из группы, состоящей из арил-(C₁-C₄)алкилен-OCO-, CF₃C(O)-, арил-(C₁-C₄)алкилена, линейного или разветвленного (C₁-C₄)алкил-OC(O)-, -C(O)-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -C(O)-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, -C(O)O(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -C(O)O(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, -C(O)-N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -C(O)N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c;

R₄ представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R₅ представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R₆ выбран из -(C₁-C₄)алкила, арил-(C₁-C₄)алкилена и гетероарил-(C₁-C₄)алкилена, где указанный гетероарил-(C₁-C₄)алкилен необязательно может быть замещен одной или несколькими -(C₁-C₄)алкильными группами;

R_d представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R_e представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R₇ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R₈ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R₉ выбран из группы, состоящей из гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-(C₁-C₄)алкилен-, (C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e и (C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c;

R₁₀ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

где любой из таких гетероциклоалкила, арила, гетероарила и арил-(C₁-C₄)алкилена необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила и OR₇, и где атом азота в гетероциклоалкильной и гетероарильной группах может быть кватернизирован.

Соединения формулы (I) можно получить в форме их солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов, гидратов, сольватов и полиморфов. Любая ссылка на соединение в настоящей заявке или ссылка на "соединения по изобретению", "соединения формулы (I)" и т.п. включает такие соединения независимо от того, находятся или нет они в форме соли, N-оксида, гидрата, сольвата или полиморфной форме.

Соединения по изобретению можно использовать для лечения или профилактики заболеваний, в которые вовлечена HNE, например хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктаза,

хронического бронхита, фиброза легких, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эмфиземы легких, индуцированной курением эмфиземы и кистозного фиброза.

Следовательно, другими аспектами изобретения являются (i) фармацевтическая композиция, включающая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент; и (ii) применение соединения по изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, в которые вовлечена HNE.

Терминология.

Термин "(C_a-C_b)алкил", где а и b представляют собой целые числа, относится к линейному или разветвленному алкильному радикалу, содержащему от а до b атомов углерода. Таким образом, когда, например, а имеет значение 1 и b имеет значение 6, термин включает метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил и n-гексил.

Термин "(C_a-C_b)циклоалкил", где а и b представляют собой целые числа, относится к насыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, содержащим от а до b кольцевых атомов углерода соответственно. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, адамантил.

Термин "гетероциклический" относится к насыщенному моно-, би- или трициклическому неароматическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из S, N и O. В случае бициклических гетероциклических систем в объем этого термина включены конденсированные, спиро и связанные мостиковой связью бициклические системы, такие как, например, хинуклидиновое кольцо. В частности, термин "(C_a-C_b)гетероциклоалкил" относится к моноциклическим (C_a-C_b)циклоалкильным группам, в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода замещен гетероатомом (например, N, NH, S или O). Примеры (C_a-C_b)гетероциклоалкила включают пирролидинил, тиазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил.

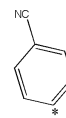
Аналогично, термин "гетероциклоалкилен" относится к двухвалентному гетероциклическому радикалу, определенному выше. В частности, термин "(C_a-C_b)гетероциклоалкилен" относится к двухвалентному (C_a-C_b)гетероциклоалкильному радикалу (такому как, например, пирролидин), где "(C_a-C_b)гетероциклоалкильная группа определена выше.

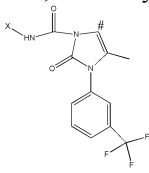
Термин "гетероарил" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам с 5-11 кольцевыми атомами, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и в которых по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом (например, N, NH, S или O).

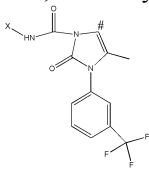
Примеры подходящих 5,6-членных гетероарильных моноциклических систем включают, например, радикалы тиофена, пиррола, пиразола, имидазола, изоксазола, оксазола, изотиазола, тиазола, пиридина, пиримидина, пиридазина и фурана и т.п.

Примеры подходящих бициклических гетероарильных кольцевых систем включают хинолоны, изохинолины, индольные, изоиндольные, индолизина, бензимидазольные, азабензимидазольные, бензоксазольные и бензотиазольные радикалы и т.п.

Используемые в настоящем описании знаки звездочка "*" и "#" в определении структурной формулы указывают точки присоединения для радикалов к остальной части молекулы. В частности, атом азота,



указанный звездочкой * в группе А, непосредственно связан с атомом углерода фрагмента , также указанным звездочкой *, и атом углерода, обозначенный # в группе А, непосредственно связан с атомом

углерода фрагмента , также обозначенным #.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений формулы (I), где исходное соединение модифицировано путем преобразования любой группы свободной кислоты или основания, если имеется, в соответствующую аддитивную соль с любым основанием или кислотой, которая обычно предполагается как фармацевтически приемлемая.

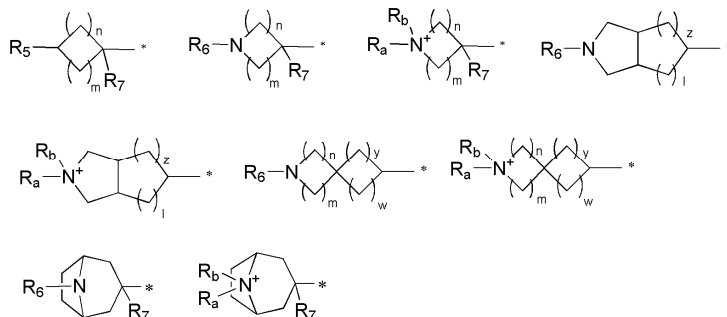
Когда соединения по изобретению содержат по меньшей мере один стереогенный центр, они могут существовать в виде энантиомеров. Когда соединения в соответствии с изобретением содержат два или больше стереогенных центров, они также могут существовать в виде диастереомеров. Должно быть понятно, что все такие изомеры и их смеси в любой пропорции охватываются объемом настоящего изобретения.

Должно быть понятно, что все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные ниже для соединений формулы (I), можно объединять друг с другом с соответствующими изменениями.



В одном варианте осуществления для соединений формулы (I) А представляет собой

В другом варианте осуществления Х выбран из группы, состоящей из



где n имеет значение 1, 2 или 3,

m имеет значение 0, 1 или 2,

z имеет значение 0 или 1,

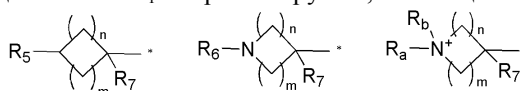
l имеет значение 0 или 1,

y имеет значение 1 или 2,

w имеет значение 1 или 2.

В другом варианте осуществления Х выбран из группы, состоящей из

В другом варианте осуществления R₁ выбран из группы, состоящей из



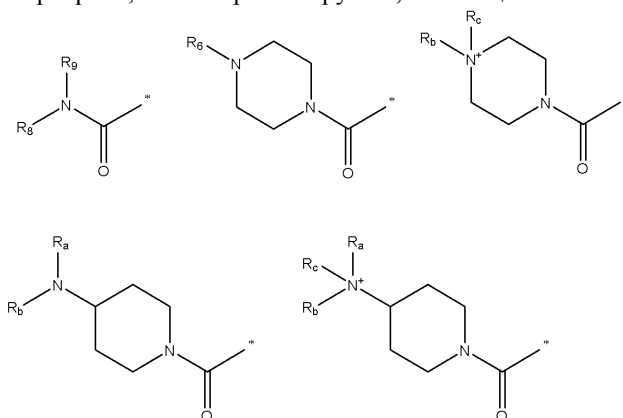
n имеет значение 1, 2 или 3;

m имеет значение 0, 1 или 2.

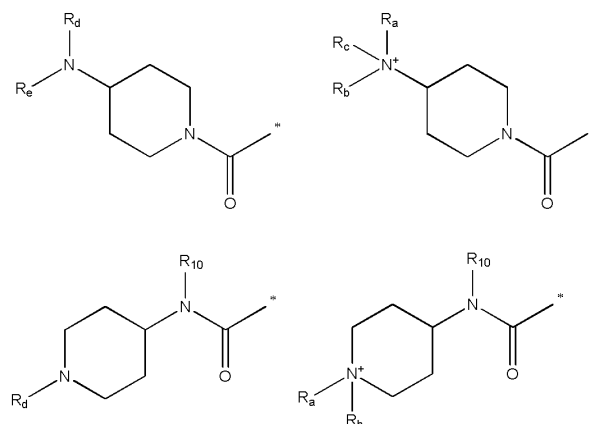
В другом варианте осуществления R₂ представляет собой -H или линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил.

В другом варианте осуществления R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил, или R₂ и R₃ могут вместе образовывать циклоалкил.

В другом варианте осуществления R₄ выбран из группы, состоящей из -арил-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -арил-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -гетероарил-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -гетероарил-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и гетероарила, или выбран из группы, состоящей из



В другом варианте осуществления R₅ выбран из группы, состоящей из арил-(C₁-C₄)алкиленокси-, линейного или разветвленного (C₁-C₄)алкил-OC(O)-NH-, -(CH₂)_t-N⁺R_aR_bR_c, -C(O)-N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -C(O)N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, C(O)O(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -C(O)O(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, (CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -(CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, или выбран из группы, состоящей из



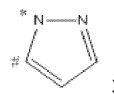
В другом варианте осуществления R_6 выбран из группы, состоящей из арил-(C_1 - C_4)алкилен-OCO-, $CF_3C(O)$ -, арил-(C_1 - C_4)алкилена, линейного или разветвленного (C_1 - C_4)алкил-OC(O)-, C(O)-(C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e -, C(O)-(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ -, C(O)O-(C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e -, C(O)O-(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ -, C(O)-N(R_{10})(C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e -, C(O)N(R_{10})(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ -.
 В другом варианте осуществления R_a и R_b независимо представляют собой -(C_1 - C_4)алкил, R_c выбран из -(C_1 - C_4)алкила, арил-(C_1 - C_4)алкилена и гетероарил-(C_1 - C_4)алкилена, где указанный гетероарил-(C_1 - C_4)алкилен необязательно может быть замещен одной или несколькими -(C_1 - C_4)алкильными группами.

В другом варианте осуществления R_d и R_e независимо представляют собой -H или -(C_1 - C_4)алкил.

В другом варианте осуществления R_7 и R_8 независимо представляют собой -H или -(C_1 - C_4)алкил; R_9 выбран из группы, состоящей из гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-(C_1 - C_4)алкилен-, (C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e и (C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$; R_{10} представляет собой -H или -(C_1 - C_4)алкил.

В другом варианте осуществления любой гетероциклоалкил, арил, гетероарил и арил-(C_1 - C_4)алкилен необязательно может быть замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила и OR_7 , и где атом азота в гетероциклоалкильной и гетероарильной группах может быть кватернизирован.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

n имеет значение 2 или 3;

m имеет значение 0 или 2;

R_7 представляет собой -H;

R_5 выбран из арил-(C_1 - C_4)алкиленокси-, линейного или разветвленного (C_1 - C_4)алкил-OC(O)-NH, C(O)O-(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ -, $-(CH_2)_tNHC(O)$ -(C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e -, $(CH_2)_tNHC(O)$ -(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ и C(O)N(R_{10})(C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ -,
 где t имеет значение 0 или 1,

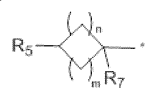
R_a и R_b независимо представляют собой -(C_1 - C_4)алкил,

R_c выбран из -(C_1 - C_4)алкила, гетероарил-(C_1 - C_4)алкилена и арил-(C_1 - C_4)алкилена,

R_d и R_e независимо представляют собой -(C_1 - C_4)алкил;

R_{10} представляет собой -H или -(C_1 - C_4)алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

n имеет значение 1 или 2;

m имеет значение 1 или 2;

R_7 представляет собой -H;

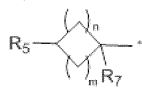
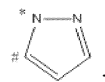
R_5 представляет собой $-(CH_2)_tN^+R_aR_bR_c$, где

t имеет значение 0 или 1,

R_a и R_b независимо представляют собой -(C_1 - C_4)алкил,

R_c выбран из -(C_1 - C_4)алкила, гетероарил-(C_1 - C_4)алкилена и арил-(C_1 - C_4)алкилена.

В другом варианте осуществления А представляет собой

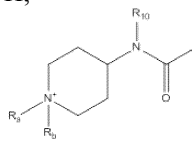


Х представляет собой

n имеет значение 2;

m имеет значение 2;

R₇ представляет собой -H;



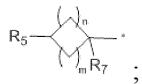
R₅ представляет собой

R_a представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R_b представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R₁₀ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой

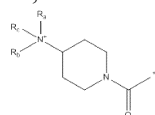


Х представляет собой

n имеет значение 2;

m имеет значение 2;

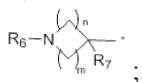
R₇ представляет собой -H;



R₅ представляет собой

R_a, R_b и R_c независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

n имеет значение 2;

m имеет значение 2;

R₇ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R₆ выбран из арил-(C₁-C₄)алкиленокси-, арил-(C₁-C₄)алкилен-OCO-, CF₃C(O)-, -C(O)-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, C(O)O-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -C(O)N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, и -C(O)-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, где

R_d представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R_e представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

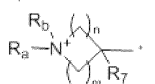
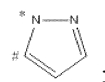
R_a представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R_b представляет собой -(C₁-C₄)алкил;

R_c выбран из -(C₁-C₄)алкила;

R₁₀ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

n имеет значение 1 или 2;

m имеет значение 2;

R₇ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил;

R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой

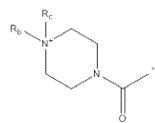




X представляет собой ;

R₂ представляет собой -H или линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил,

R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил;



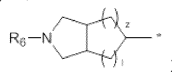
R₄ представляет собой ,

где R_b представляет собой -(C₁-C₄)алкил и

R_c выбран из -(C₁-C₄)алкила и арил-(C₁-C₄)алкилена.



В другом варианте осуществления A представляет собой



X представляет собой ;

z имеет значение 0 или 1;

l имеет значение 0 или 1;

R₆ представляет собой арил-(C₁-C₄)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими группами OR₇, где

R₇ представляет собой -(C₁-C₄)алкил, или

R₆ представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₄)алкил-OC(O)-.



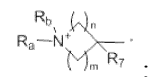
В другом варианте осуществления A представляет собой



X представляет собой ;

R₂ представляет собой -H,

R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил;



R₁ представляет собой

n имеет значение 1 или 2;

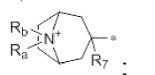
m имеет значение 2;

R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил;

R₇ представляет собой -H.



В другом варианте осуществления A представляет собой



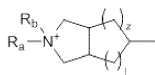
X представляет собой ;

R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил;

R₇ представляет собой -H.



В другом варианте осуществления A представляет собой



X представляет собой ;

z имеет значение 0 или 1;

l имеет значение 0 или 1;

R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил.



В другом варианте осуществления A представляет собой



X представляет собой ;

R₂ представляет собой -H или линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил,;

R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил, или R₂ и R₃ могут вместе образовывать циклоалкил;

R_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный (C_1-C_4) алкилом, или R_4 выбран из -гетероарил- (C_1-C_4) алкилен- NR_dR_e и -гетероарил- (C_1-C_4) алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, где

R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

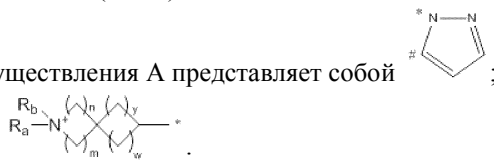
R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_c выбран из $-(C_1-C_4)$ алкила,

R_d представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_e представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

R_a и R_b независимо представляют собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

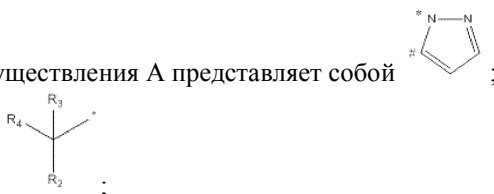
n имеет значение 2,

m имеет значение 2,

u имеет значение 1 или 2,

w имеет значение 1 или 2.

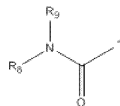
В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

R_2 представляет собой -H,

R_3 представляет собой линейный или разветвленный $-(C_1-C_4)$ алкил;



R_4 представляет собой

R_8 представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_9 выбран из -гетероциклоалкила и гетероциклоалкил- (C_1-C_4) алкилен-, где гетероциклоалкил и гетероциклоалкил- (C_1-C_4) алкилен- необязательно могут быть замещены одной или несколькими (C_1-C_4) алкильными группами, и где атом азота в гетероциклоалкильной группе может быть кватернизирован, или R_9 выбран из $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e и $-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, где R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

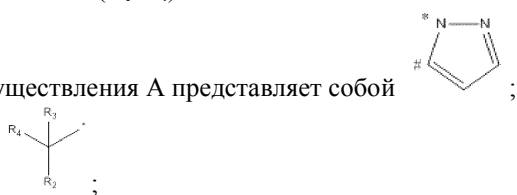
R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_c представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_d представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_e представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил.

В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой

R_2 представляет собой -H,

R_3 представляет собой линейный или разветвленный $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_4 представляет собой -арил- (C_1-C_4) алкилен- NR_dR_e , где

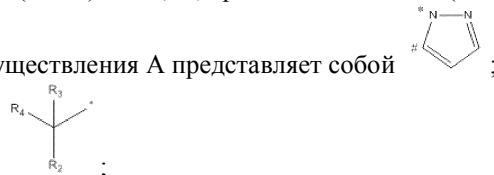
R_d представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_e представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил, или

R_4 представляет собой -арил- (C_1-C_4) алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, где R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил; R_c представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил.

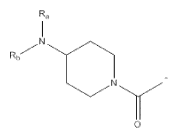
В другом варианте осуществления А представляет собой



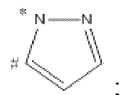
Х представляет собой

R_2 представляет собой -H,

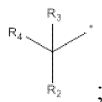
R_3 представляет собой линейный или разветвленный $-(C_1-C_4)$ алкил;



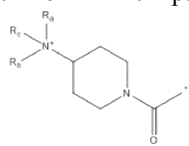
R_4 представляет собой
 где R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил.



В другом варианте осуществления А представляет собой



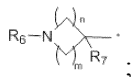
Х представляет собой ;
 R_2 представляет собой -H,
 R_3 представляет собой линейный или разветвленный $-(C_1-C_4)$ алкил;



R_4 представляет собой
 где R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_c выбран из $-(C_1-C_4)$ алкила и арил- $-(C_1-C_4)$ алкилена.



В другом варианте осуществления А представляет собой



Х представляет собой ;
 n имеет значение 2;
 m имеет значение 2;
 R_7 представляет собой -H,
 R_6 выбран из $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, где
 R_d представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_e представляет собой (C_1-C_4) алкил,
 R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_c выбран из $-(C_1-C_4)$ алкила.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению выбрано из группы, состоящей из

Пример	Химическое название
1	транс-(4-диметиламинометил-циклогексил)-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
2	((1S,2S)-2-бензилокси-циклопентил)-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
3	бензиловый эфир 4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино)-пиперидин-1-карбоновой кислоты
4	[1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
5	((S)-1-пиридин-4-ил-этил)-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
6	((R)-1-пиридин-4-ил-этил)-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
7	{3-(4-метокси-бензил)-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил}-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
8	трет-бутиловый эфир (транс-4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино)-циклогексил)-карбаминовой кислоты
9	(транс-4-диметиламино-циклогексил)-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
10	трет-бутиловый эфир (3aS,5R,6aR)-5-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино)-гексагидро-циклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты
11	[(S)-1-метил-2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
12	трет-бутиловый эфир (3aR,5S,6aS)-5-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино)-гексагидро-циклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты
13	[(S)-1-(1-метил-пиперидин-4-илкарбамоил)-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
14	[(S)-1-(4-диметиламинометил-фенил)-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
15	[1-(3-диметиламино-пропионил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
16	[(S)-1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
17	[1-(2-диметиламино-ацетил)-пиперидин-4-ил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
18	{(S)-1-[метил-(1-метил-пиперидин-4-илметил)]-

	карбамоил}-этил}-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
19	[(S) -2-(4-диметиламино-пиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
20	{ (S) -1-[(2-диметиламино-этил)-метил-карбамоил]-этил}-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
21	[(S) -1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-2-метил-пропил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
22	[(S) -1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-пропил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
23	5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты [1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-циклопропил]-амид
24	[1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-1-метил-этил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
25	[1-(2-диметиламино-ацетил)-4-метил-пиперидин-4-ил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
26	[транс-4-(2-диметиламино-ацетиламино)-циклогексил]-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
27	{транс-4-[(2-диметиламино-ацетиламино)-метил]-циклогексил}-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
28	{ (S) -1-[метил-(1-метил-пиперидин-4-ил)-карбамоил]-этил}-амид 5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбоновой кислоты
29	(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексилметил)-триметиламмоний бензолсульфонат
30	бензил-(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексилметил)-диметиламмоний бромид
31	(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексилметил)-этил-диметиламмоний бензолсульфонат
32	4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1,1-диметил-пиперидиний бензолсульфонат
33	(R)-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1,1-диметил-пирролидиний бензолсульфонат
34	(S)-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1,1-диметил-пирролидиний бензолсульфонат
35	4-(1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-этил)-1,1-диметил-

	пиперидиний бензолсульфонат
36	(1S, 3R, 5R)-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-8, 8-диметил-8-азониа-бицикло[3.2.1]октан бензолсульфонат
37	(3aS, 5R, 6aR)-5-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-2, 2-диметил-октагидро-циклопента[с]пирролий бензолсульфонат
38	4-{ (S)-1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-этил}-1-метил-пиридиний бензолсульфонат
39	(1R, 3S, 5S)-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-8, 8-диметил-8-азониа-бицикло[3.2.1]октан бензолсульфонат
40	4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1, 1-диэтил-пиперидиний бензолсульфонат
41	(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-триметиламмоний бензолсульфонат
42	4-{ (S)-1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-этил}-1-этил-пиридиний бензолсульфонат
43	бензил-(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-диметиламмоний бромид
44	(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-этил-диметиламмоний бензолсульфонат
45	(цис-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-триметиламмоний бензолсульфонат
46	бензил-(цис-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-диметиламмоний бромид
47	4-(1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1-метил-этил)-1-метил-пиридиний бензолсульфонат
48	(цис-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-этил-диметиламмоний бензолсульфонат
49	1-Бензил-4-{ (S)-2-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-пропионил}-1-метил-пиперазин-1-ий бромид
50	4-{ (S)-2-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-пропионил}-1, 1-диметил-пиперазин-1-ий бензолсульфонат
51	2-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-7, 7-диметил-7-азониа-спиро[3.5]нонан бензолсульфонат
52	4-{ (R)-1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-этил}-1-метил-пиридиний бензолсульфонат
53	(цис-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-

	метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -циклогексилметил) -триметиламмоний бензолсульфонат
54	бензил- (цис-4- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -циклогексилметил) -диметиламмоний бромид
55	(цис-4- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -циклогексилметил) -этил-диметиламмоний бензолсульфонат
56	(3aR, 5S, 6aS) -5- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -2, 2-диметил-октагидро-циклопента [с] пирролий бензолсульфонат
57	4- ((S) -2- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пропиониламино) -1, 1-диметил-пиперидиний бензолсульфонат
58	[4- ((S) -1- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -этил) -бензил] -триметиламмоний бензолсульфонат
59	[4- ((S) -1- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -этил) -бензил] -триметиламмоний бензолсульфонат
60	[5- ((S) -1- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -этил) - [1, 2, 4] оксадиазол-3-илметил] -триметиламмоний бензолсульфонат
61	[2- (4- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пиперидин-1-ил] -2-оксо-этил] -триметиламмоний бензолсульфонат
62	4- { [((S) -2- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пропионил] -метил-амино] -метил) -1, 1-диметил-пиперидиний бензолсульфонат
63	[5- ((S) -1- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -этил) - [1, 3, 4] оксадиазол-2-илметил] -триметиламмоний бензолсульфонат
64	[2- ((S) -1- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -этил) -оксазол-5-илметил] -триметиламмоний бензолсульфонат
65	[3- (4- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пиперидин-1-ил] -3-оксо-пропил] -триметиламмоний бензолсульфонат
66	9- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -3, 3-диметил-3-азониа-спиро [5.5] ундекан бензолсульфонат
67	(цис-3- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -циклобутилметил) -триметиламмоний бензолсульфонат
68	(транс-3- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -циклобутилметил) -триметиламмоний бензолсульфонат
69	[1- ((S) -2- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пропионил) -пиперидин-4-ил] -триметиламмоний бензолсульфонат
70	бензил- [1- ((S) -2- { [5- [2- (4-циано-фенил) -2Н-пиразол-3-ил] -4-метил-2-оксо-3- (3-трифторметил-фенил) -2, 3-дигидро-имидазол-1-карбонил] -амино) -пропионил) -

	пиперидин-4-ил]-диметиламмоний бромид
71	{2-[((S)-2-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-пропионил)-метил-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
72	(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-диметил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметиламмоний хлорид
73	[2-((S)-1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-2-метил-пропил)-оксазол-5-илметил]-триметиламмоний бензолсульфонат
74	[2-((S)-1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-пропил)-оксазол-5-илметил]-триметиламмоний бензолсульфонат
75	(4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-диметил-(5-метил-изоксазол-3-илметил)-аммоний хлорид
76	(4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексил)-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-илметил)-диметиламмоний хлорид
77	{2-[(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексанкарбонил)-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
78	[2-(1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-1-метил-этил)-оксазол-5-илметил]-триметиламмоний бензолсульфонат
79	[2-(1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклопропил)-оксазол-5-илметил]-триметиламмоний бензолсульфонат
80	{2-[(цис-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексанкарбонил)-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
81	{2-[(цис-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклобутанкарбонил)-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
82	[2-(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексанкарбонилокси)-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
83	{2-[(транс-3-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклобутанкарбонил)-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
84	[2-(4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-4-метил-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
85	±[2-(1-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-этил)-тиазол-4-илметил]-триметиламмоний бензолсульфонат
86	{ ((транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексилметил)-карбамоил)-метил)-триметиламмоний бензолсульфонат
87	[(транс-4-{ [5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-

	имидазол-1-карбонил]-амино}-циклогексилкарбамоил)-метил]-триметиламмоний бензолсульфонат
88	[1-(транс-4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-циклогексанкарбонил)-пиперидин-4-ил]-триметиламмоний бензолсульфонат
89	{2-[(транс-4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-циклогексанкарбонил)-метил-амино]-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
90	4-([(транс-4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-циклогексанкарбонил)-амино)-1,1-диметил-пиперидиний бензолсульфонат
91	4-([(S)-2-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-пропионил)-метил-амино]-1,1-диметил-пиперидиний бензолсульфонат
92	{2-[(4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-пиперидин-1-карбонил]-амино)-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
93	[2-(4-([5-[2-(4-циано-фенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]-амино)-пиперидин-1-карбонил-окси)-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат
94	[2-(4-([1-(4-циано-фенил)-5'-метил-2'-оксо-1'-(3-трифторметил-фенил)-1',2'-дигидро-1Н-[2,4']-бимидазол-3'-карбонил]-амино)-пиперидин-1-ил]-2-оксо-этил)-триметиламмоний бензолсульфонат

Соединения по настоящему изобретению терапевтически полезны при любом заболевании, которое, как известно, по меньшей мере частично, опосредовано действием эластазы нейтрофилов человека. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), кистозного фиброза (КФ), бронхоэктаза, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эмфиземы легких, пневмонии и фиброза легких.

Соединения по изобретению полезны для лечения воспалительных респираторных заболеваний, например астмы (легкой, средней тяжести или тяжелой), стероид-резистентной астмы, бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), кистозного фиброза (КФ), отека легких, легочной эмболии, пневмонии, легочного саркоидоза, эмфиземы легких, силикоза, фиброза легких, легочной гипертензии, респираторной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эмфиземы, хронического бронхита, туберкулеза, аспергиллеза и других грибковых инфекций, аллергического пневмонита, васкулитных и тромботических поражений сосудов легких, как средства от кашля, включая лечение хронического кашля, связанного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, коронавирусом (включая тяжелый острый респираторный синдром ТОРС) и аденовирусом, бронхоэктаза и рака легких.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим в качестве активного ингредиента соединения по изобретению. Другие соединения можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению для профилактики и лечения воспалительных заболеваний легких. Таким образом, изобретение также относится к фармацевтическим композициям для профилактики и лечения воспалительных заболеваний легких, включающим терапевтически эффективное количество соединения по изобретению и одного или нескольких других терапевтических средств.

Подходящие терапевтические средства для комбинированной терапии с соединениями по изобретению включают:

(1) кортикостероид, например будесонид, беклометазон, беклометазон (например, в виде моно- или дипропионатного эфира), флунизол, флутиказон (например, в виде пропионатного или фуоратного эфира), циклезонид, мометазон (например, в виде фуоратного эфира), мометазон дезонид, рофленид, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, нафлоркорт, дефлазакорт, галопредон ацетат, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, клокортолон, типредан, предникарбат, алклометазон дипропионат, галометазон, римексолон, депродон пропионат, триамцинолон, бетаметазон, флудрокортизон, дезоксикортикостерон, рофленид, этипрогнол диклоацетат и т.п. Стероидные лекарственные средства могут дополнительно включать стероиды, находящиеся в клинической или доклинической разработке, для лечения респираторных заболеваний, такие как GW-685698, GW-799943, GSK 870086, QAE397, NCX-1010, NCX-1020, NO-дексаметазон, PL-2146, NS-126 (прежнее название ST-126). Стероидные лекарственные средства также могут дополнительно включать молекулы следующего поколения, находящиеся в разра-

ботке, с уменьшенными профилями побочных эффектов, такие как селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов (SEGRA), включая ZK-216348 и AZD5423;

(2) агонист β_2 -адренорецепторов, такой как альбутерол, бамбутерол, тербуталин, фенотерол, формотерол, формотерол фумарат, салметерол, салметерол ксинафоат, арформотерол, арфомотерол тартрат, индакатерол (QAB-149), кармотерол, BI 1744 CL, GSK159797 (милветерол), GSK59790, GSK159802, GSK642444 (вилантерол), GSK678007, GSK96108, кленбутерол, прокатерол, битолтерол, LAS100977 (абедитерол), BI1744CL (олодатерол) и бродксатерол;

(3) модулятор лейкотриенов, например монтелукаст, зафирлукаст или пранлукаст;

(4) антихолинергические средства, например селективные антагонисты мускариновых-3 рецепторов (M3), такие как ипратропий бромид, тиотропий, тиотропий бромид (Spiriva®), гликопирроний бромид, аклидиний бромид, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK 573719 (умеклидиний), LAS35201, QAT370 и окситропий бромид;

(5) ингибиторы фосфодиэстеразы-IV (PDE-IV), например рофлумиласт, циломиласт или теофиллин;

(6) противокашлевое средство, такое как кодеин или декстроморфан;

(7) нестероидное противовоспалительное средство (NSAID), например ибупрофен или кетопрофен;

(8) муколитическое средство, например N-ацетилцистеин или фудостеин;

(9) отхаркивающее средство/мукокинетический модулятор, например амброксол, гипертонические растворы (например, физиологический раствор или маннит) или поверхностно-активное вещество;

(10) пептидное муколитическое средство, такое как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I (дорназа- α и рекомбинантная человеческая ДНКаз) или гелицидин;

(11) антибиотики, например азитромицин, тобрамицин и азтреонам; и

(12) ингибиторы p38 митоген-активируемой протеин (MAP) киназы, такие как GSK 856553 и GSK 681323; (12) ингибиторы Janus киназ (JAK), такие как CP-690550 или GLPG0634;

(13) ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK), такие как R406, R343 или PRT062607;

(14) ингибиторы δ - и/или γ -изоформ фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K);

(15) антиретровирусные средства, такие как рибавирин, занамивир или ланинамивир;

(16) агонисты PPAR- γ , такие как пиоглитазон и розиглитазон.

В одном аспекте изобретение относится к использованию ингаляционного введения соединений по изобретению в комбинации с другими противовоспалительными лекарственными средствами и комбинациями бронходилататоров (т.е. продукт тройной комбинации), которые включают, но не ограничиваются этим, салметерол ксинафоат/флутиказон пропионат (Advair/Seretide®), вилантерол/флутиказон фууроат (BREO ELLIPTA™), формотерол фумарат/будезонид (Symbicort®), формотерол фумарат/мометазон фууроат, формотерол фумарат/беклометазон дипропионат (Foster®), формотерол фумарат/флутиказон пропионат (FlutiForm®), индакатерол/мометазон фууроат, индакатерол/QAE-397, GSK159797/GSK 685698, GSK159802/GSK685698, GSK642444/GSK685698, формотерол фумарат циклесонид, арформотерол тартрат/циклесонид.

В другом аспекте изобретение относится к использованию ингаляционного введения соединений по изобретению в комбинации с другими лекарственными комбинациями бронходилататоров, в частности комбинациями β_2 агониста/ M_3 антагониста (т.е. продукт тройной комбинации), которые включают, но не ограничиваются этим, салметерол ксинафоат/тиотропий бромид, формотерол фумарат/тиотропий бромид, формотерол фумарат/гликопирролат (PT003), BI 1744 CL/тиотропий бромид, индакатерол/NVA237, индакатерол/QAT-370, формотерол/LAS34273, умеклидиний/вилантерол (Anoro™), GSK159797/GSK 573719, GSK159802/GSK573719, GSK642444/GSK573719, GSK159797/GSK233705, GSK159802/GSK 233705, GSK642444/GSK233705.

Массовое соотношение первого и второго активных ингредиентов может варьироваться и зависит от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет использоваться эффективная доза каждого из них.

Величина профилактической или терапевтической дозы соединения по изобретению будет, разумеется, варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного соединения и способа его введения, и обычно будет определяться в клиническом испытании, как требуется в фармацевтике. Она также будет варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и реакции конкретного пациента. Как правило, диапазон суточной дозы будет в пределах от около 0,001 мг до около 100 мг на 1 кг массы тела млекопитающего, предпочтительно от 0,01 мг до около 50 мг на 1 кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг на 1 кг в виде разовой или дробных доз. С другой стороны, в некоторых случаях может потребоваться использование доз за пределами этого диапазона.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые включают соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции по изобретению включают соединение по изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемую соль и могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты.

Любой подходящий путь введения можно использовать для обеспечения эффективной дозы соеди-

нения по изобретению для млекопитающего, особенно человека. При терапевтическом применении активное соединение можно вводить любым удобным, подходящим или эффективным путем. Подходящие пути введения известны и включают пероральный, внутривенный, ректальный, парентеральный, местный, внутриглазной, назальный, буккальный и пульмональный (путем ингаляции).

Известны композиции, подходящие для введения путем ингаляции, и они могут включать носители и/или разбавители, которые известны для использования в таких композициях. Композиция может содержать 0,01-99 мас.% активного соединения. Предпочтительно стандартная доза включает активное соединение в количестве от 1 мкг до 10 мг.

Наиболее подходящий уровень доз можно определить любым известным подходящим способом. Однако должно быть понятно, что конкретное количество для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, режим питания, общее состояние здоровья и пол пациента, время введения, способ введения, скорость экскреции, использование любых других лекарств и тяжесть заболевания, подлежащего лечению.

Для доставки путем ингаляции активное соединение предпочтительно находится в форме микро-частиц. Их можно получить различными способами, включая распылительную сушку, сушку вымораживанием и микронизацию.

В качестве примера композиция по изобретению может быть получена в виде суспензии для доставки из распылителя или в виде аэрозоля в жидком пропелленте, например, для использования в дозирующем ингаляторе под давлением (PMDI). Известны пропелленты, подходящие для использования в PMDI, и они включают CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) и HFA-152 (CH₄F₂ и изобутан).

В предпочтительном варианте осуществления композиция находится в форме сухого порошка для доставки с использованием ингалятора сухого порошка (DPI). Известны многие типы DPI.

Микрочастицы для доставки способом введения могут быть сформулированы с эксципиентами, которые способствуют доставке и высвобождению. Например, в композиции сухого порошка микро-частицы могут быть сформулированы с крупными частицами носителя, которые способствуют прохождению потока из DPI в легкие. Подходящие частицы носителя известны и включают частицы лактозы; они могут иметь среднемассовый аэродинамический диаметр более 90 мкм.

В случае композиции на основе аэрозоля, предпочтительная композиция представляет собой

Соединение по изобретению	24 мг/баллон
Лецитин, NF жидк. конц.	1,2 мг/баллон
Трихлорфторметан, NF	4,025 г/баллон
Дихлордифторметан, NF	12,15 г/баллон.

Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения/профилактики/подавления или облегчения тяжести заболевания или состояний, при которых соединения по изобретению являются полезными. Такие другие лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, которые обычно используются, одновременно или последовательно с соединением по изобретению. Когда соединение по изобретению используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению включают такие композиции, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по изобретению.

Средства по изобретению можно вводить в ингаляционной форме. Аэрозоли можно получить, например, с использованием распылителей, работающих под давлением, или ультразвуковых распылителей, предпочтительно использование вытесняемых пропеллентом дозированных аэрозолей или введение микронизированных активных соединений без пропеллента, например, из ингаляционных капсул или других систем доставки "сухого порошка".

Активные соединения можно дозировать, как описано, в зависимости от используемой системы ингалятора. В дополнение к активным соединениям, формы для введения могут дополнительно содержать эксципиенты, такие как, например, пропелленты (например, Frigen в случае дозированных аэрозолей), поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, отдушки, наполнители (например, лактоза в случае порошковых ингаляторов) или, если необходимо, дополнительные активные соединения.

Для целей ингаляции доступно большое количество систем, с помощью которых можно создавать и вводить аэрозоли с оптимальным размером частиц, используя метод ингаляции, который подходит для пациента. В дополнение к использованию адапторов (разделителей, расширителей) и грушевидных контейнеров (например, Nebulator®, Volumatic®) и автоматических устройств, выпускающих вдыхаемый спрей (Autohaler®), для дозированных аэрозолей, в частности, в случае порошковых ингаляторов, имеет-

ся ряд технических решений (например, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® или ингаляторы, например, описанные в EP-A-0505321).

Процедура для получения соединений формулы (I)/

Изобретение также обеспечивает способ для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или четвертичной соли, определенных выше. Соединения по изобретению (I) можно получить в соответствии с путями, проиллюстрированными ниже на схеме А.

Специалист в данной области сможет, при необходимости, внести подходящие изменения в условия, конкретно описанные в экспериментальной части, чтобы адаптировать пути синтеза для обеспечения дополнительных соединений по изобретению. Такие изменения могут включать, но не ограничиваются этим, использование подходящих исходных веществ для получения других соединений, изменения, касающиеся растворителей и температуры реакций, замены реагентов аналогичными химическими веществами, введение или удаление стадий защиты/удаления защиты функциональных групп, чувствительных к реакционным условиям и реагентам.

Также может быть предусмотрено введение или удаление специфических стадий синтеза, ориентированных на дальнейшую функционализацию химического каркаса, и это включено в объем настоящего изобретения. Способы, которые можно использовать и которые описаны в примерах и схемах, не следует рассматривать как ограничивающие объем способов синтеза, доступных для получения соединений по изобретению.

Соединения, используемые в качестве исходных веществ или промежуточных соединений, могут быть коммерчески доступны, их получение может быть конкретно описано в литературе, или они могут быть получены известными способами. В некоторых случаях процедуры получения промежуточных соединений или исходных веществ могут быть также описаны в экспериментальной части.

Описанный способ является особенно предпочтительным, поскольку он может подвергаться соответствующей модуляции с использованием какого-либо известного подходящего варианта, чтобы получить любое из желаемых соединений по изобретению. Такие варианты входят в объем настоящего изобретения.

Из всего вышесказанного должно быть ясно, что любая из описанных групп может присутствовать как таковая или в любой надлежащим образом защищенной форме.

В частности, функциональные группы, присутствующие в промежуточном соединении и в соединениях и способные вызывать нежелательную побочную реакцию и образование побочных продуктов, должны быть надлежащим образом защищены до осуществления алкилирования, ацилирования, связывания или сульфонилирования. Аналогичным образом, последующее снятие защиты у этих защищенных групп может происходить после завершения указанных реакций.

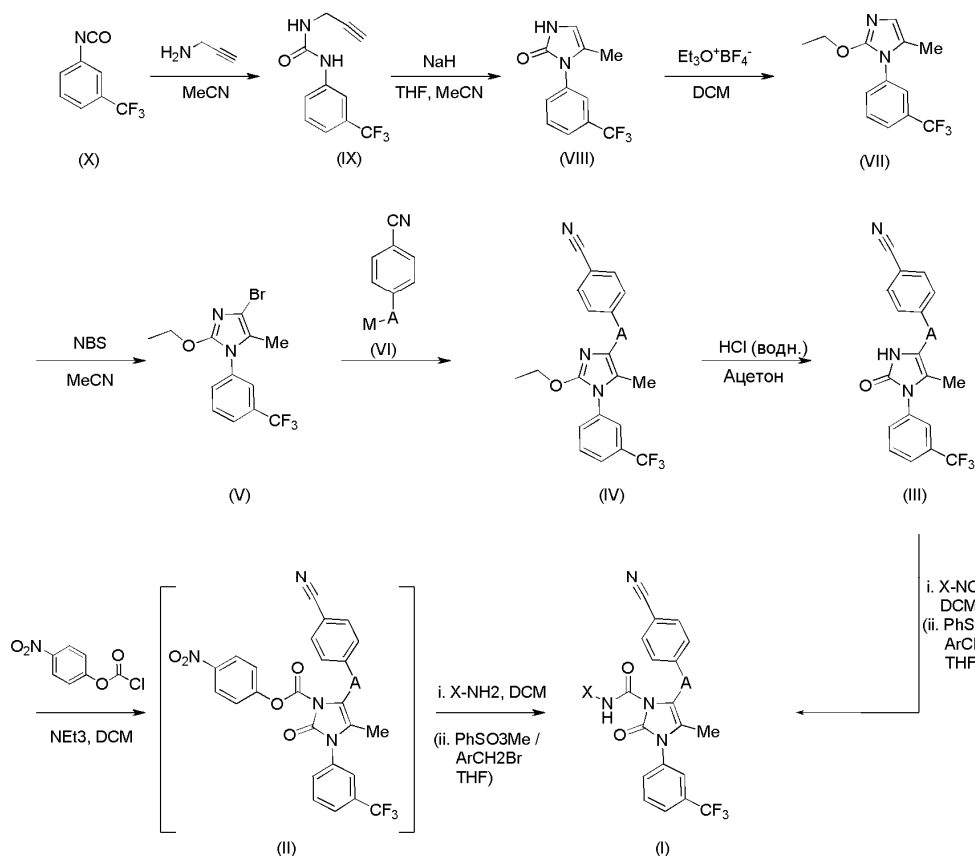
В настоящем изобретении, если не указано иное, термин "защитная группа" означает защитную группу, адаптированную для сохранения функции группы, с которой она связана. Как правило, защитные группы используются для сохранения амино, гидроксильных или карбоксильных функций. Соответствующие защитные группы могут, таким образом, включать, например, бензил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, алкиловые или бензиловые эфиры или т.п., которые хорошо известны [см. общую информацию в T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Подобным образом, селективную защиту и снятие защиты любой из указанных групп, например, включая карбонильные, гидроксильные или аминогруппы, можно осуществить в соответствии с очень хорошо известными способами, обычно используемыми в химии органического синтеза.

Из всего вышесказанного должно быть ясно, что вышеуказанный способ с широким охватом любого его варианта для получения подходящих соединений по изобретению может быть удобно модифицирован таким образом, чтобы адаптировать условия реакции к конкретным потребностям, например, путем выбора подходящих конденсирующих агентов, растворителей и защитных групп, в зависимости от обстоятельств.

На схеме ниже для соединений формулы (I)-(X), если не указано иное, группы А и X имеют такие же значения, которые определены для соединений формулы (I) выше.

Схема А



сильного основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран/ацетонитрил, при подходящей температуре от 0°C до температуры кипения растворителя.

Соединение формулы (IX) можно синтезировать из соединения формулы (X) путем взаимодействия с амином, таким как пропаргиламин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, при подходящей температуре от 0°C до температуры кипения растворителя.

Общие экспериментальные условия.

Реакции осуществляли не в инертной атмосфере, если только специально не указано, и все растворители и коммерческие реагенты использовали в том виде, как они были получены.

Очистка хроматографией относится к очистке с использованием системы очистки CombiFlash® Companion или системы очистки Biotage SP1. Когда продукты очищали с использованием картриджа Isolute® SPE Si II, "картридж Isolute SPE Si" относится к заполненной полипропиленовой колонке, содержащей несвязанный активированный диоксид кремния с частицами неправильной формы со средним размером 50 мкм и номинальной пористостью 60 Å. Фракции, содержащие нужный продукт (идентифицированные с использованием ТСХ и/или ЖХМС анализа) объединяли и концентрировали в вакууме. Когда для очистки использовали ВЭЖХ (очистка при помощи МДАР), фракции, содержащие нужный продукт (идентифицированные при помощи ТСХ и/или ЖХМС анализа), объединяли, основную часть органической фракции удаляли путем выпаривания и оставшуюся водную фракцию лиофилизировали с получением конечного продукта. Альтернативно, объединенную содержащую продукт фракцию упаривали досуха при пониженном давлении. Когда использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), это означает использование ТСХ на силикагеле с использованием пластин, типично 3×6 см силикагеля на пластинах из алюминиевой фольги с флуоресцентным индикатором (254 нм) (например, Fluka 60778). Эксперименты в условиях микроволнового облучения осуществляли с использованием Biotage Initiator 60™, который включает одномодовый резонатор и настройку нестационарного поля. Могут достигаться температуры 40-250°C и давление до 30 бар.

ЯМР -спектры получали на спектрометре Varian Unity Inova 400 с 5 мм тройным резонансным зондом для инверсной детекции, работающим при 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с 5 мм тройным резонансным зондом для инверсной детекции ТХI, работающим при 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DPX 300 со стандартным 5 мм двухчастотным зондом, работающим при 300 МГц. Сдвиги указаны в м.д. относительно тетраметилсилана.

Названия соединений были определены с использованием ACD/Name 2012 или AutoNom.

Условия аналитической ЖХ-МС.

ЖХ-МС метод 1.

Квадрупольный масс-спектрометр Waters ZQ с колонкой с обращенной фазой C18 (30×4,6 мм Phenomenex Luna размер частиц 3 мкм), элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Детекция - МС, УФ (200 мкл/мл отведение к ESI источнику с встроенным HP1100 PDA детектором).

МС метод ионизации - электроспрей (положительные и отрицательные ионы).

ЖХ-МС метод 2.

Квадрупольный масс-спектрометр Waters Micromass ZMD с колонкой с обращенной фазой C18 (30×4,6 мм Phenomenex Luna, размер частиц 3 мкм), элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Детекция - МС, электроспрей, УФ (200 мкл отведение к МС с встроенным УФ-детектором).

МС метод ионизации - электроспрей (положительные и отрицательные ионы).

ЖХ-МС метод 3.

Масс-спектрометр Waters Micromass ZQ2000 с колонкой с обращенной фазой C18 (100×2,1 мм Acquity BEH с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемый при 40°C, элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Альтернативно, где специально указано, использовали колонку с обращенной фазой C18 (100×2,1 мм Acquity UPLC BEH Shield, размер частиц 1,7 мкм).

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Детекция - МС, УФ PDA детектор.

МС метод ионизации - электроспрей (положительные/отрицательные ионы).

ЖХ-МС метод U1.

Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей/PDA детектор) плюс QDa масс-спектрометр с колонкой с обращенной фазой C18 Acquity UPLC BEH (размер частиц 1,7 мкм, 50×2,1 мм при 40°C), элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%A	%B
0,00	1,0	97	3
1,50	1,0	1	99
1,90	1,0	1	99
2,00	1,0	97	3
2,50	1,0	97	3

Детекция - МС, УФ.

МС метод ионизации - электроспрей (положительные и отрицательные ионы).

ЖХ-МС метод U2.

Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей/PDA детектор) плюс QDa масс-спектрометр с колонкой с обращенной фазой C18 Acquity UPLC BEH (размер частиц 1,7 мкм, 50×2,1 мм при 40°C), элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%A	%B
0,00	1,0	97	3
1,50	1,0	1	99
1,90	1,0	1	99
2,00	1,0	97	3
2,50	1,0	97	5

Детекция - МС, УФ.

МС метод ионизации - электроспрей (положительные и отрицательные ионы).

ЖХ-МС метод 7.

HP1100 (насос для четырехкомпонентных смесей/PDA детектор) плюс ZQ масс-спектрометр с 30×4,6 мм колонкой C18(2), 3 мкм Phenomenex Luna, элюирование с А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: градиент - скорость потока.

Время	(мл/мин)	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Детекция - МС, УФ.

МС метод ионизации - электроспрей (положительные и отрицательные ионы).

Аббревиатуры, используемые в экспериментальном разделе:

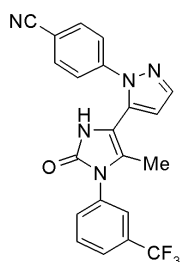
DCM	Дихлорметан
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
ч	час
ВЭЖХ	Высоко-эффективная жидкостная хроматография
IMS	Промышленные метилированные спирты
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
MeCN	Ацетонитрил
MDAP	Автоматическая очистка на основе массы
мин	минуты
NBS	<i>N</i> -Бромсукцинимид
Rt	Время удерживания
RT	Комнатная температура
THF	Тетрагидрофуран

В описанных ниже процедурах некоторые из исходных веществ указаны как "промежуточное соединение" или "пример" с указанием номера. Исходное вещество необязательно должно быть получено из партии, на которую ссылаются в примере.

Когда ссылаются на использование "подобной" или "аналогичной" процедуры, такая процедура может включать незначительные изменения, например, температуры реакции, количества реагента/растворителя, времени реакции, условий выделения продукта или условий хроматографической очистки.

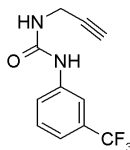
Настоящее изобретение далее будет описано при помощи следующих примеров.

Промежуточное соединение А



4-(5-{5-Метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-ил}-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил.

Промежуточное соединение А1



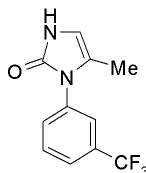
1-Проп-2-ин-1-ил-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевина.

Раствор пропаргиламина (4,41 г, 5,13 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(трифторметил)фенилизотиоцианата (15,0 г, 12,12 ммоль) в MeCN (60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали на охлаждающей бане при комнатной температуре, и скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура не превышала 35°C. Через 1,5 ч смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин. Полученную суспензию разбавляли циклогексаном (40 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и твердое вещество затем выделяли фильтрованием. Маточные жидкости концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (10 мл).

После разбавления циклогексаном (90 мл) происходило осаждение второй партии продукта, который выделяли фильтрованием. Две партии объединяли в виде этилацетатного раствора и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (16,65 г).

ЖХМС (метод 2): $R_t = 3,22$ мин, m/z 243 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение А2

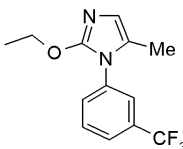


5-Метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он.

Раствор 1-проп-2-ин-1-ил-3-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (промежуточное соединение А1) (11,2 г, 46 ммоль) в THF (60 мл) и ацетонитриле (120 мл) добавляли в атмосфере азота к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (4,62 г, 115 ммоль) в THF (60 мл) при такой скорости, чтобы выделение газа не было слишком интенсивным и внутренняя температура оставалась ниже 30°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, густой осадок образовывался в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой (15 мл) и полученный раствор обрабатывали при помощи 1М хлористоводородной кислоты (150 мл, 150 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем давали выстояться в течение 15 ч. Добавляли насыщенный солевой раствор (150 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с EtOAc (33 мл). Полученное твердое вещество поглощали в DCM и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

ЖХМС (метод 1): $R_t = 2,63$ мин, m/z 243 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение А3

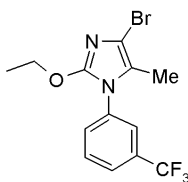


2-Этокс-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-имидазол.

Раствор триэтилоксония тетрафторбората (9,0 г, 47 ммоль) в DCM (62 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-она (промежуточное соединение А2, 9,0 г, 37 ммоль) в DCM (124 мл) в атмосфере азота. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем обрабатывали водой (50 мл), затем 1М гидроксида натрия (50 мл). Фазы разделяли. Водную фазу промывали DCM (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили (сульфат натрия). Раствор неочищенного продукта фильтровали через 2×50 г флэш SCX 2 картриджи. Каждый картридж промывали 10% раствором метанола в DCM (100 мл), затем содержащую продукт фракцию элюировали раствором 2М аммиака в метаноле (100 мл). Фракции, выделенные при помощи метанольного раствора аммиака, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,92 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,41$ мин, m/z 271 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение A4

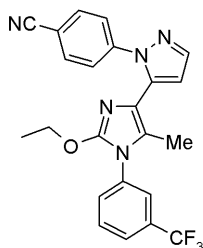


4-Бром-2-этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол.

Раствор NBS (5,16 г, 29 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазола (промежуточное соединение A3, 7,92 г, 29 ммоль) в MeCN (115 мл) при такой скорости, чтобы внутренняя температура смеси не превышала 25°C (использовали охлаждающую баню с комнатной температурой). Через 0,5 ч смесь разбавляли водой (50 мл) и насыщенным раствором карбоната натрия (водн.) (50 мл). Добавляли этилацетат (50 мл). Смесь интенсивно перемешивали, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (сульфат натрия) и концентрировали в вакууме. Остаток поглощали в дихлорметан и фильтровали через 25 г Si II SPE картридж. Картридж промывали при помощи DCM и 10% EtOAc в DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (8,93 г).

ЖХМС (метод 1): $R_t=3,86$ мин, m/z 349 $[M(^{79}Br)+H]^+$.

Промежуточное соединение A5



4-(5-{2-Этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил.

Раствор 4-бром-2-этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазола (промежуточное соединение A4, 3,14 г, 9 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннил-пиразол-1-ил)бензонитрила (WO 2014009425 A1) (6,19 г, 13,5 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) дегазировали путем барботирования аргона через раствор в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,52 г, 0,45 ммоль) и после следующего периода дегазирования смесь нагревали при 94°C в атмосфере аргона в течение 17 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через 50 г флэш SCX 2 картридж. Картридж элюировали DCM, 10% раствором метанола в DCM, затем 1:1 смесью 2M аммиака в метаноле и DCM. Концентрирование подходящих фракций в вакууме давало неочищенный продукт. Продукт растирали в порошок с циклогексаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,01 г).

ЖХМС (метод 1): $R_t=3,84$ мин, m/z 438 $[M+H]^+$.

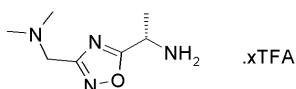
4-(5-{5-Метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил (промежуточное соединение A).

Суспензию 4-(5-{2-этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазол-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (0,71 г, 1,6 ммоль) в ацетоне (10 мл) и 1M растворе хлористоводородной кислоты (1,6 мл) нагревали при 60°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали, разбавляли ацетоном (50 мл) и фильтровали через 5 г NH_2 флэш-колонку. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток два раза поглощали в ацетонитрил и снова концентрировали. Остаток растирали в порошок с ацетоном (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г).

ЖХМС (метод 3): $R_t=4,32$ мин, m/z 410,1 $[M+H]^+$.

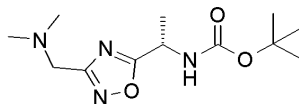
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,27 (1H, шир.с), 7,78 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,63 (4H, м), 7,60-7,56 (3H, м), 7,49 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 1,84 (3H, с).

Промежуточное соединение B



(S)-1-(3-Диметиламинометил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение В1



трет-Бутиловый эфир [(S)-1-(3-диметиламинометил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)этил]карбаминовой кислоты.

Получали раствор 2-(диметиламино)-N-гидроксиэтанимида (500 мг, 4,27 ммоль) и Вос-аланина (890 мг, 4,70 ммоль) в дихлорметане (20 мл) с N,N-диизопропилэтиламином (1,1 г, 8,54 ммоль). Добавляли HATU (1,95 г, 5,12 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем распределяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, затем упаривали. Это вещество затем растворяли в диоксане (10 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смеси затем давали охладиться и разбавляли этилацетатом, промывали 10% водным раствором карбоната калия, насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, затем упаривали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (40 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-10% (2N NH_3 в MeOH) в DCM давала промежуточное соединение В1 в виде белого твердого вещества (230 мг, 20%).

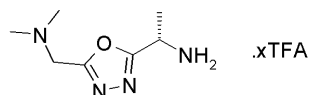
ЖХМС (метод U1): $R_t=0,70$ мин, m/z 271,2 $[M+H]^+$.

(S)-1-(3-Диметиламинометил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение В1 (230 мг, 0,85 ммоль) растворяли в DCM (6 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После упаривания смеси получали промежуточное соединение В, содержащее ~4 экв. TFA (320 мг, 60%).

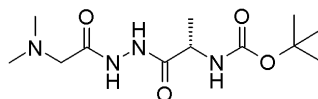
1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 9,01 (3H, шир.с), 5,05-4,96 (1H, м), 4,68 (2H, с), 2,90 (6H, с), 1,64 (3H, д, $J=7,0$).

Промежуточное соединение С



(S)-1-(5-Диметиламинометил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение С1



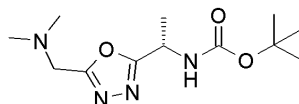
трет-Бутиловый эфир {(S)-2-[N'-(2-диметиламиноацетил)гидразино]-1-метил-2-оксоэтил} карбаминовой кислоты.

Получали раствор Вос-аланина (1 г, 5,3 ммоль) в DCM (40 мл). Добавляли EDC гидрохлорид (1,02 г, 5,3 ммоль) с последующим добавлением 1-гидроксibenзотриазола гидрата (716 мг, 5,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,85 мл, 10,6 ммоль) с получением желтого раствора. Добавляли реагент D Жира (1,1 г, 5,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч.

Смесь распределяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу выделяли с использованием фазоразделительного картриджа и упаривали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (40 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-10% (2N NH_3 в MeOH) в DCM давала промежуточное соединение С1 в виде бесцветного смолистого вещества (870 мг, 57%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,63 (1H, шир.с), 5,00-4,89 (1H, м), 4,34-4,22 (1H, м), 3,08 (2H, с), 2,34 (6H, с), 1,46 (9H, с), 1,41 (3H, д, $J=7,1$ Гц).

Промежуточное соединение С2



трет-Бутиловый эфир [(S)-1-(5-диметиламинометил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил]карбаминовой кислоты.

Получали раствор промежуточного соединения С1 (288 мг, 1 ммоль) в DCM (10 мл). Добавляли реагент Бургесса (357 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь распределяли между водой и DCM. Органическую фазу выделяли с использованием фазоразделительного картриджа и упаривали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (12 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-10% (2N NH_3 в MeOH) в DCM давала промежуточное соединение С2 в виде бесцветного масла (260 мг, 96%).

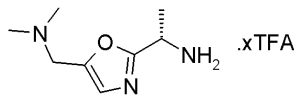
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,09 (2H, шир.с), 3,75 (2H, с), 2,35 (6H, с), 1,59 (3H, м, частично закрыт пиком воды), 1,45 (9H, с).

(S)-1-(5-Диметиламинометил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение C2 (230 мг, 0,85 ммоль) растворяли в DCM (6 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. После упаривания смеси получали промежуточное соединение C, содержащее ~3 экв. TFA (530 мг, колич.).

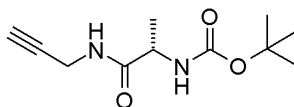
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,93 (3H, шир.с), 4,95-4,86 (1H, м), 4,77 (2H, с), 2,90 (6H, с), 1,61 (3H, д, $J=7,0$).

Промежуточное соединение D



(S)-1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение D1

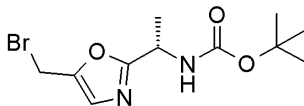


трет-Бутиловый эфир ((S)-1-проп-2-инилкарбамоил-этил)карбаминовой кислоты.

Получали раствор Вос-аланина (1 г, 5,3 ммоль) в DCM (40 мл). Добавляли EDC гидрохлорид (1,02 г, 5,3 ммоль) с последующим добавлением 1-гидроксibenзотриазола гидрата (716 мг, 5,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли пропаргиламин (407 мл, 6,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 27 ч при температуре окружающей среды. Смесь распределяли между DCM и водой. Органическую фазу выделяли с использованием фазоразделительного картриджа и упаривали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (40 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-100% EtOAc в DCM давала промежуточное соединение D1 в виде белого твердого вещества (1,04 г, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,39 (1H, шир.с), 4,89 (1H, шир.с), 4,19-4,09 (1H, м), 4,09-4,00 (2H, м), 2,22 (1H, т, $J=2,5$ Гц), 1,45 (9H, с), 1,36 (3H, д, $J=7,1$ Гц).

Промежуточное соединение D2



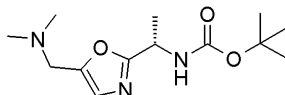
трет-Бутиловый эфир [(S)-1-(5-бромметил-оксазол-2-ил)этил]карбаминовой кислоты.

Получали раствор промежуточного соединения D1 (500 мг, 2,21 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли хлорид золота(III) (7 мг, 0,022 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C. Добавляли 2,6-лутадин (260 мг, 2,43 ммоль) с последующим добавлением брома (350 мг, 2,21 ммоль) в хлороформе (2 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи.

Смесь разбавляли при помощи DCM и промывали водным раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором и затем сушили над MgSO_4 . Очистка колоночной флэш-хроматографией (24 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-100% EtOAc в циклогексане давала промежуточное соединение D2 в виде бесцветного масла (320 мг, 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99 (1H, с), 5,10 (1H, шир.с), 4,95 (1H, шир.с), 4,46 (2H, с), 1,54 (3H, д, частично закрыт водой), 1,45 (9H, с).

Промежуточное соединение D3



трет-Бутиловый эфир [(S)-1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)этил]карбаминовой кислоты.

Промежуточное соединение D2 (320 мг, 1,04 ммоль) растворяли в растворе 2N NH_3 в THF и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит для удаления белого осадка и фильтрат упаривали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (12 г Si картридж) с градиентным элюированием 0-100% EtOAc в циклогексане давала промежуточное соединение D3 в виде желтого масла (200 мг, 73%).

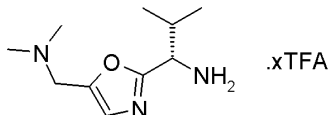
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,85 (1H, с), 5,17 (1H, шир.с), 4,93 (1H, шир.с), 3,50 (2H, с), 2,27 (6H, с), 1,52 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,44 (9H, с).

(S)-1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение D3 (200 мг, 0,76 ммоль) растворяли в DCM (6 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После упаривания смеси получали промежуточное соединение D, содержащее ~4 экв. TFA (490 мг, колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,75 (3H, шир.с), 7,46 (1H, с), 4,71 (1H, шир.с), 4,50 (2H, с), 2,79 (6H, с), 1,56 (3H, д, J=6,9 Гц).

Промежуточное соединение E

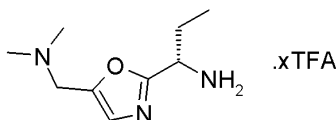


(S)-1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)-2-метил-пропиламин TFA соль.

Промежуточное соединение E синтезировали из Вос-валина с использованием процедуры, аналогичной той, которая описана для промежуточного соединения D.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,77 (3H, шир.с), 7,49 (1H, с), 4,52 (2H, с), 4,46, (1H, с), 2,78 (6H, с), 2,31-2,16 (1H, м), 1,01 (3H, д, J=6,8 Гц), 0,87 (3H, д, J=6,8 Гц).

Промежуточное соединение F

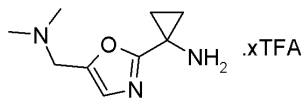


(S)-1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)пропиламин TFA соль.

Промежуточное соединение F синтезировали из Вос-(S)-2-аминомасляной кислоты с использованием процедуры, аналогичной той, которая описана для промежуточного соединения D.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,77 (3H, шир.с), 7,48 (1H, с), 4,55 (1H, шир.с), 4,51, (2H, с), 2,79 (6H, с), 2,02-1,90 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4 Гц).

Промежуточное соединение G

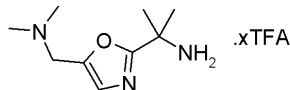


1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)циклопропиламин TFA соль.

Промежуточное соединение G синтезировали из Вос-1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты с использованием процедуры, аналогичной той, которая описана для промежуточного соединения D.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 9,20 (3H, шир.с), 7,43 (1H, с), 4,46 (2H, с), 2,77 (6H, с), 1,53 (4H, шир.с).

Промежуточное соединение H

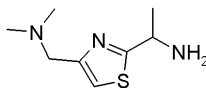


1-(5-Диметиламинометил-оксазол-2-ил)-1-метил-этиламин TFA соль.

Промежуточное соединение H синтезировали из Вос-2-амино-2-метилпропионовой кислоты с использованием процедуры, аналогичной той, которая описана для промежуточного соединения D.

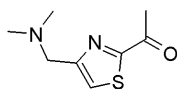
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,88 (3H, шир.с), 7,47 (1H, с), 4,51 (2H, с), 2,79 (6H, с), 1,66 (6H, с).

Промежуточное соединение I



±1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этиламин.

Промежуточное соединение II

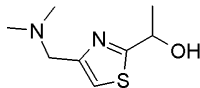


1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этанон.

Диметил-тиазол-4-илметиламин (US 20150166548) (0,78 г, 5,5 ммоль) перемешивали в THF (35 мл) при -78°C при добавлении н-бутиллития (1,6М в гексане, 4,7 5 мл, 7,6 ммоль) в течение 5 мин, поддерживая температуру ниже -60°C. Еще через 15 мин добавляли N-метокси-N-метилацетамид (1,13 г, 11 ммоль). Смеси давали постепенно нагреться до 0°C, затем разбавляли водой (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали при помощи DCM (15 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток хроматографировали на ко-

лонке с силикагелем 10 г, элюируя при помощи 0-10% MeOH в DCM. Полученное таким образом вещество затем очищали при помощи SCX-2, загружая в DCM и промывая 20% раствором MeOH в DCM, затем элюировали 20% раствором 2М аммиака в метаноле в DCM с получением 1-(4-диметиламинометил-тиазол-2-ил)этанола в виде желтого коричневого масла (710 мг, 70%). ЖХМС (метод U2) $R_t=0,21$ мин, $m/z=185,1$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение I2

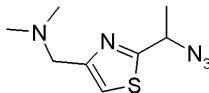


$\pm$ 1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этанол.

1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этанол (неочищенный, 800 мг, $\sim 3,7$ ммоль) в MeOH (12 мл) перемешивали на ледяной бане и обрабатывали борогидридом натрия (168 мг, 4,44 ммоль). Когда выделение газа прекращалось, смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. Еще через 16 ч смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×25 мл). Водную фазу обрабатывали при помощи NaCl и экстрагировали при помощи DCM (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,58 г, 84%).

ЖХМС (метод U2) $R_t=0,19$ мин, $m/z=187$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение I3



$\pm$ [2-(1-Азидоэтил)тиазол-4-илметил]диметиламин.

$\pm$ 1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этанол (0,58 г, 3,1 ммоль) в толуоле (3,1 мл) обрабатывали дифенилфосфорилазидом (1,023 г, 3,72 ммоль) и DBU (487 мг, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем давали выстояться в течение 65 ч. Затем смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и разбавляли при помощи DCM (20 мл). Смесь промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством DCM (20 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и загружали в колонку с силикагелем 10 г и элюировали при помощи DCM, затем 5%, 10% и 15% MeOH в DCM. Продукт снова хроматографировали на 5 г и 2 г колонках с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 33%) в виде коричневого масла.

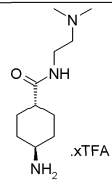
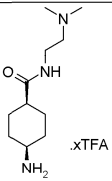
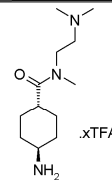
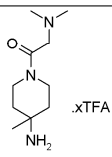
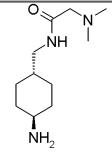
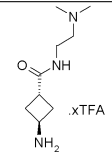
ЖХМС (метод U2) $R_t=0,79$ мин, $m/z=212,1$ $[M+H]^+$.

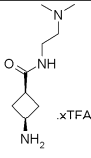
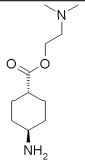
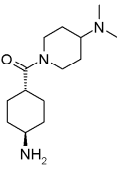
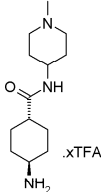
$\pm$ 1-(4-Диметиламинометил-тиазол-2-ил)этиламин.

$\pm$ [2-(1-Азидоэтил)тиазол-4-илметил]диметиламин (250 мг, 1 ммоль) в THF (5 мл) и воде (0,5 мл) обрабатывали трифенилфосфином (500 мг, 1,9 ммоль) и нагревали при 56°C в течение 17 ч. Смесь охлаждали и фильтровали через 2 г SCX-2 картридж, промывая 20% раствором MeOH в DCM и элюируя 20% раствором 2М аммиака в метаноле в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (139 мг, $\sim 70\%$) в виде желтого масла.

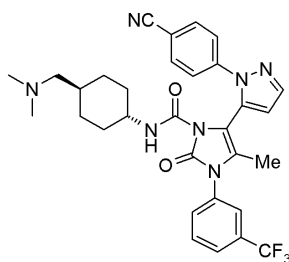
ЖХМС (метод U2) $R_t=0,22$ мин, $m/z=186,1$ $[M+H]^+$.

Следующие соединения были получены из исходных веществ с использованием процедур, аналогичных тем, которые описаны для промежуточного соединения D1 и промежуточного соединения D.

Промежуточное соединение	Структура	Исходные вещества		Данные
J	 (2-диметил-амино-этил)-амид 4-транс-амино-циклогексан-карбоновой кислоты TFA соль	N,N-Диметил-этилен-диамин	4-Транс-трет-бутоксикарбонил-аминоциклогексан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,72 (1H, шир.с), 8,11 (1H, м), 7,88 (3H, шир.с), 3,42-3,37 (2H, м), 3,17-3,10 (3H, м), 2,81 (6H, д, J=5Гц), 2,13-2,02 (1H, м), 2,02-1,95 (2H, м), 1,88-1,80 (2H, м), 1,49-1,22 (4H, м).
K	 (2-диметил-амино-этил)-амид 4-цис-амино-циклогексан-карбоновой кислоты TFA соль	N,N-Диметил-этилен-диамин	4-Цис-трет-бутоксикарбонил-аминоциклогексан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,65 (1H, шир.с), 8,04 (1H, м), 7,81 (3H, шир.с), 3,42-3,37 (2H, м), 3,17-3,10 (3H, м), 2,81 (6H, д, J=5Гц), 2,35-2,29 (1H, м), 1,90-1,81 (2H, м), 1,72-1,50 (6H, м).
L	 (2-диметил-амино-этил)-метил-амид 4-транс-амино-циклогексан-карбоновой кислоты TFA соль	N,N,N'-Триметил-этилен-диамин	4-Транс-трет-бутоксикарбонил-аминоциклогексан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,20 (3H, шир.м), 3,66-3,61 (1H, м), 3,21-3,14 (2H, м), 3,05 (3H, с), 2,98-2,90 (1H, шир.м), 2,81-2,72 (8H, м), 2,01-1,94 (2H, м), 1,84-1,75 (2H, м), 1,52-1,31 (4H, м).
M	 1-(4-Амино-4-метил-пиперидин-1-ил)-2-диметиламино-этанон TFA соль	трет-бутиловый эфир (4-метил-пиперидин-4-ил)-карбаминово	Диметил-амино-уксусная кислота	ЖХМС (метод U1) Rt=0,11 мин, m/z=200 [M+H]+.
N	 N-(транс-4-амино-циклогексил-метил)-2-диметиламино-ацетамид	трет-бутиловый эфир (транс-4-амино-метил-циклогексил)-карбаминово	Диметил-амино-уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 5,67 (1H, м), 4,46 (1H, шир.с), 3,76-3,69 (1H, м), 3,35 (1H, шир.с), 3,23-3,17 (1H, м), 3,05-3,00 (1H, м), 2,80 (6H, с), 2,05-1,99 (2H, м), 1,83-1,77 (2H, м), 1,61 (1H, шир.с), 1,22-0,97 (4H, м).
O	 (2-диметил-амино-этил)-амид 3-транс-амино-циклобутан-карбоновой кислоты TFA соль	N,N-Диметил-этилен-диамин	3-Транс-трет-бутоксикарбонил-аминоциклобутан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,14 (1H, м), 8,03 (3H, шир.с), 3,81-3,72 (1H, м), 3,41-3,37 (2H, м), 3,15-3,10 (2H, м), 3,07-2,99 (1H, м), 2,81 (6H, д, J=4,7Гц), 2,41-2,34 (2H, м), 2,30-2,22 (2H, м).

P	 (2-диметил-амино-этил)-амид 3- цис-амино-циклобутан-карбоновой кислоты TFA соль	N,N- Диметил- этилен- диамин	3-Цис-трет- бутокси- карбонил- амино- цикло- бутан- карбоновая кислота	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,16 (1H, м), 8,02 (3H, шир.с), 3,65-3,57 (1H, м), 3,42-3,37 (2H, м), 3,15-3,10 (2H, м), 2,83-2,76 (7H, м), 2,37-2,29 (2H, м), 2,24-2,15 (2H, м).
Q	 2-диметиламино-этиловый эфир 4- транс-амино-циклогексан- карбоновой кислоты	2-Диметил- амино- этанол	4-Транс- трет- бутокси- карбонил- амино- цикло- гексан- карбоновая кислота	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,16 (2H, т, $J=5,7\text{Гц}$), 2,71-2,62 (1H, м), 2,55 (2H, т, $J=5,7\text{Гц}$), 2,31-2,23 (7H, м), 2,02-1,88 (4H, м), 1,53-1,43 (2H, м), 1,16-1,05 (2H, м).
R	 (4-Транс-амино-циклогексил)-(4- диметиламино-пиперидин-1-ил)- метанон	Диметил- пиперидин- 4-ил-амин	4-Транс- трет- бутокси- карбонил- амино- цикло-	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,64 (1H, д, $J=13,4\text{Гц}$), 3,94 (1H, д, $J=13,4\text{Гц}$), 3,06-2,98 (1H, м), 2,76-2,67 (1H, м), 2,60-2,51
			гексан- карбоновая кислота	(1H, м), 2,47-2,30 (2H, м), 2,29 (6H, с), 1,96-1,56 (8H, м), 1,45-1,31 (2H, м), 1,19-1,05 (2H, м).
S	 (1-метил-пиперидин-4-ил)-амид 4- транс-амино-циклогексанкарбоновой кислоты TFA соль	1-Метил- пиперидин- 4-иламин	4-Транс- трет- бутокси- карбонил- амино- цикло- гексан- карбоновая кислота	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 10,56 (1H, шир.с), 8,04-7,95 (4H, м), 3,73-3,65 (5H, м), 3,57 (3H, с), 3,52-3,44 (2H, м), 3,38-3,32 (2H, м), 3,26-3,20 (1H, м), 3,09-2,90 (3H, м), 2,72-2,66 (5H, м).

Пример 1



транс-(4-диметиламинометил-циклогексил)амид 5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты.

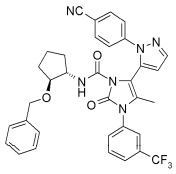
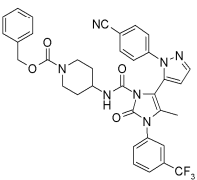
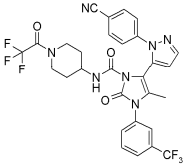
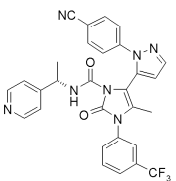
Перемешиваемую смесь 4-{5-[5-метил-2-оксо-1-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение А, 500 мг, 1,22 ммоль) и дихлорметана (15 мл) обрабатывали 4-нитрофенилхлорформиаом (470 мг, 2,33 ммоль). К полученному раствору добавляли триэтиламин (726 мг, 1,0 мл, 7,12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Раствор добавляли к трифторацетатной соли транс-4-диметиламинометил-циклогексиламина (1,55 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли при помощи DCM (15 мл). Добавляли воду (25 мл) и насыщенный раствор карбоната натрия (5 мл). Фазы разделяли. Водную фазу промывали при помощи DCM (2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили (сульфат натрия) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием 10 г SCX-2 колонки, загружая DCM, промывая смесью 4:1 DCM:метанол и элюируя при помощи 4:1 DCM:2М метанольный раствор аммиака. Концентрирование

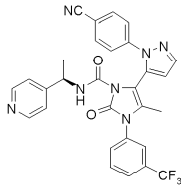
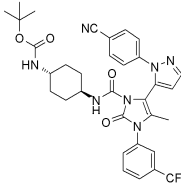
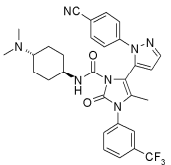
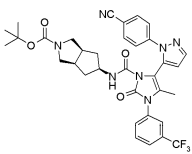
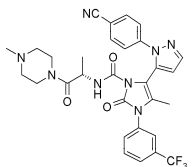
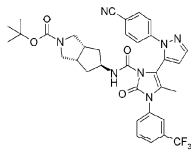
подходящих фракций давало неочищенный продукт. Этот продукт затем очищали фильтрованием через 2×5 г NH₂ флэш-картриджи, промывая смесью 4:1 DCM:метанол, затем флэш-хроматографией на 5 г Si II картридже, элюируя при помощи DCM, затем DCM:метанол 50:1, 9:1 затем 4:1. Концентрирование подходящих фракций давало указанное в заголовке соединение (425 мг, 0,7 ммоль, 59%).

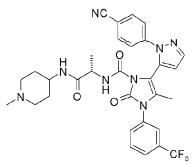
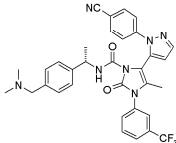
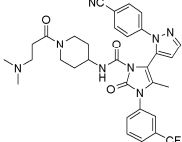
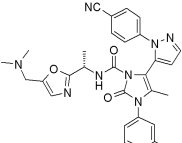
ЖХМС (метод 3): R_t = 3,76 мин, m/z 592 [M+H]⁺.

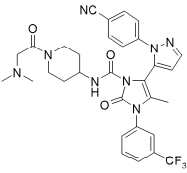
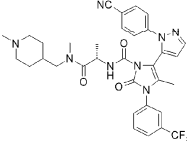
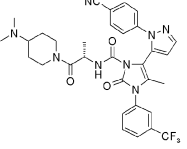
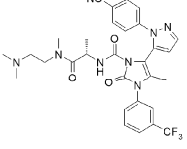
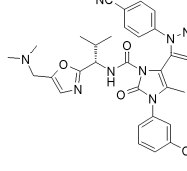
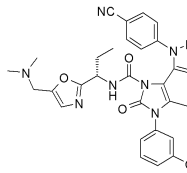
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,18 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,02 (1H, с), 7,95-7,76 (6H, м), 7,69-7,61 (2H, м), 6,63 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,20-3,08 (1H, м), 2,06 (6H, с), 1,94 (2H, д, J=7,2 Гц), 1,89 (3H, с), 1,75-1,61 (3H, м), 1,47-1,37 (1H, м), 1,37-1,24 (1H, м), 1,16-1,03 (1H, м), 0,99-0,71 (3H, м).

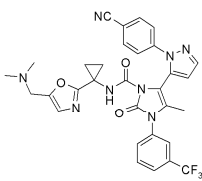
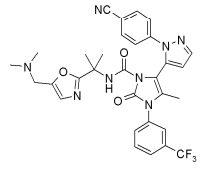
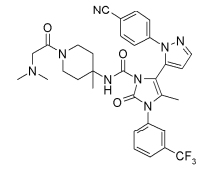
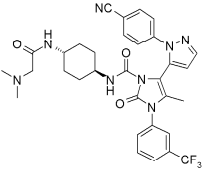
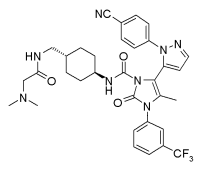
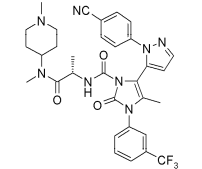
Следующие соединения были получены с использованием процедур, аналогичных тем, которые использовали в примере 1. В таблице ниже, если были идентифицированы ротамерные сигналы в ЯМР спектре, это помечено звездочкой *.

Пр.	Структура	Амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС Метод 3
2		(1S,2S)-2-Бензилокси-циклопентиламин	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO): δ 8,31 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,93 (1H, м), 7,88-7,74 (6H, м), 7,62 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,34-7,20 (5H, м), 6,62 (1H, д, J=1,75 Гц), 4,43-4,30 (2H, м), 3,79-3,70 (1H, м), 1,87 (3H, с), 1,78-1,10 (7H, м).	R _t =5,83 мин, m/z=627,2 [M+H] ⁺ , 649,3 (M+Na) ⁺
3		бензиловый эфир 4-амино-пиперидин-1-карбоновой кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO): δ 8,32 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,02 (1H, м), 7,95-7,90 (2H, м), 7,90-7,79 (4H, м), 7,69-7,62 (2H, м), 7,40-7,26 (5H, м), 6,64 (1H, д, J=1,76 Гц), 5,05 (2H, с), 3,77-3,63 (2H, м), 3,45 (1H, м), 3,08-2,84 (2H, м), 1,90 (3H, с), 1,65 (1H, м), 1,41 (1H, м), 1,29 (1H, м), 1,07 (1H, м).	R _t =5,50 мин, m/z=670,3 [M+H] ⁺
4		1-(4-Амино-пиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанол	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO): δ 8,34 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,01 (1H, м), 7,95-7,90 (2H, м), 7,90-7,78 (4H, м), 7,69-7,63 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=1,75 Гц), 3,98 (1H, м), 3,73-3,53 (2H, м), 3,35-3,22 (1H, м), 3,10-2,97 (1H, м), 1,90 (3H, с), 1,77 (1H, м), 1,51 (1H, м), 1,41 (1H, м), 1,26-1,08 (1H, м).	R _t =5,20 мин, m/z=632,3 [M+H] ⁺
5		(S)-1-Пиридин-4-ил-этиламин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,88 (1H, т, J=7 Гц), 8,59-8,53 (1H, м), 8,53-8,49 (1H, м), 7,82-7,68 (4H, м), 7,65 (1H, шир.с), 7,62-7,52 (3H, м), 7,43-7,37 (1H, м), 7,15-7,12 (1H, м), 6,99-6,95 (1H, м), 6,55 (0,5H, д, J=1,77 Гц)*, 6,53 (0,5H, д, J=1,77 Гц)*, 4,81-4,67 (1H, м), 1,95 (1,5H, с)*, 1,92 (1,5H, с)*, 1,41 (1,5H, д, J=7 Гц)*, 1,34 (1,5H, д, J=7 Гц)*.	R _t =3,81 мин, m/z=558,0 [M+H] ⁺

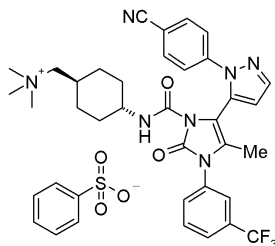
6		(R)-1-Пиридин-4-ил-этиламин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,88 (1H, т, J=7 Гц), 8,59-8,53 (1H, м), 8,53-8,49 (1H, м), 7,82-7,68 (4H, м), 7,65 (1H, шир.с), 7,62-7,52 (3H, м), 7,43-7,37 (1H, м), 7,15-7,12 (1H, м), 6,99-6,95 (1H, м), 6,55 (0,5H, д, J=1,77 Гц)*, 6,53 (0,5H, д, J=1,77 Гц)*, 4,81-4,67 (1H, м), 1,95 (1,5H, с)*, 1,92 (1,5H, с)*, 1,41 (1,5H, д, J=7 Гц)*, 1,34 (1,5H, д, J=7 Гц)*.	Rt=3,80 мин, m/z=558,0 [M+H] ⁺
8		трет-бутиловый эфир (транс-4-амино-циклогексил)-карбаминовой кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,36 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,78-7,66 (4H, м), 7,62-7,58 (3H, м), 7,55-7,50 (1H, м), 6,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,32-4,32 (1H, шир.с), 3,48-3,36 (2H, м), 1,98-1,90 (3H, м), 1,87 (3H, с), 1,82-1,73 (1H, м), 1,41 (9H, с), 1,30-1,07 (4H, м).	Rt=5,52 мин, m/z=650,3 [M+H] ⁺ , 672,3 [M+Na] ⁺
9		N,N-Диметил-транс-циклогексан-1,4-диамин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,30 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,66 (4H, м), 7,64-7,57 (3H, м), 7,52 (1H, дм, J=7,8 Гц), 6,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,46-3,35 (1H, м), 2,24 (6H, с), 2,14-2,04 (1H, м), 2,00-1,94 (1H, м), 1,91-1,75 (3H, м), 1,89 (3H, с), 1,31-0,99 (4H, м).	Rt=3,80 мин, m/z=578,3 [M+H] ⁺
10		трет-бутиловый эфир (3aS,5R,6aR)-5-амино-гексагидро-циклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,52 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,65 (4H, м), 7,63-7,57 (3H, м), 7,55-7,49 (1H, м), 6,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,02-3,85 (1H, м), 3,47-3,36 (2H, м), 3,21-3,21 (2H, м), 2,60-2,47 (2H, м), 2,32-2,20 (1H, м), 2,20-2,10 (1H, м), 1,88 (3H, с), 1,43 (9H, с), 1,30-1,10 (2H, м).	Rt=5,66 мин, m/z=662,5 [M+H] ⁺ , m/z 684,4 [M+Na] ⁺
11		(S)-2-Амино-1-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,04 (0,6H, д, J=6,6 Гц)*, 8,84 (0,4H, д, J=7,2 Гц)*, 8,07-8,00 (1H, м), 7,97-7,78 (6H, м), 7,66 (2H, м), 6,67-6,62 (1H, м)*, 4,46 (0,6H, квинтет, J=6,6 Гц)*, 4,38 (0,4H, квинтет, J=6,8 Гц)*, 3,54-3,30 (4H, м), 2,31-2,16 (4H, с), 2,19 (1,2H, с)*, 2,14 (1,8H, с)*, 1,92 (1,8H, с)*, 1,88 (1,2H, с)*, 1,09 (1,2H, д, J=6,7 Гц)*, 0,83 (1,8H, д, J=6,7 Гц)*.	Rt=3,71 мин, m/z=607,4 [M] ⁺
12		трет-бутиловый эфир (3aR,5S,6aS)-5-амино-гексагидро-циклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,44 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77 (1H, дм, J=8,2 Гц), 7,74-7,66 (3H, м), 7,62 (1H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,53 (1H, дм, J=7,8 Гц), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,11 (1H, ддд, J=13,0, 13,0, 6,9 Гц), 3,58-3,37 (2H, м), 3,20-2,97 (2H, м), 2,77-2,62 (2H, м), 1,89 (3H, с), 1,83-1,65 (3H, м), 1,58-1,48 (1H, м), 1,43 (9H, с).	Rt=5,68 мин, m/z=662,4 [M+H] ⁺ , 684,4 [M+Na] ⁺

13		(S)-2-Амино-N-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропион-амид	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,83 (0,6H, д, $J=6,8$ Гц)*, 8,80 (0,4H, д, $J=7,2$ Гц)*, 8,04 (1H, м), 7,98-7,79 (7H, м), 7,69-7,62 (2H, м), 6,66-6,62 (1H, м), 3,99-3,90 (1H, м), 3,50-3,35 (1H, м), 2,79-2,61 (2H, м)*, 2,20-2,09 (3H, м)*, 2,03-1,88 (2H, м), 1,90 (2H, с)*, 1,87 (1H, с)*, 1,71-1,59 (2H, м), 1,42-1,27 (2H, м), 1,11 (1H, д, $J=6,7$ Гц)*, 0,88-0,83 (2H, д, $J=6,7$ Гц)*.	Rt=3,68 мин, $m/z=621,3$ [M+H] ⁺
14		(S)-1-(4-Диметиламинометил-фенил)-этиламин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,71 (0,5H, д, $J=7,5$ Гц)*, 8,65 (0,5H, д, $J=7,7$ Гц)*, 8,03 (1H, м), 7,94 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,92-7,74 (5H, м), 7,68 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,21-7,15 (3H, м), 6,95 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 4,65-4,50 (1H, м), 3,38 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,09 (3H, с), 1,91 (3H, с), 1,32 (1,6H, д, $J=6,8$ Гц)*, 1,13 (1,4H, д, $J=6,7$ Гц)*.	Rt=3,96 мин, $m/z=614,3$ [M+H] ⁺
15		1-(4-Амино-пиперидин-1-ил)-3-диметил-амино-пропан-1-он	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,33 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 8,02 (1H, м), 7,96-7,83 (5H, м), 7,82 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,69-7,62 (2H, м), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 3,99-3,86 (1H, м), 3,71-3,43 (2H, м), 3,15-3,01 (1H, м), 2,87-2,69 (1H, м), 2,41 (4H, с), 2,12 (6H, с), 1,90 (3H, с), 1,77-1,57 (1H, м), 1,50-0,89 (3H, м).	Rt=3,74 мин, $m/z=635,4$ [M+H] ⁺
16		Промежуточное соединение D	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,99-8,94 (1H, м), 8,04 (1H, с), 7,96-7,80 (6H, м), 7,70-7,60 (2H, м), 6,91 (1H, кажущийся д $J=7,3$ Гц), 6,64 (1H, с), 4,72 (1H, квинтет $J=7,1$ Гц), 3,41 (2H, кажущийся д $J=9,1$ Гц), 2,12 и 2,09 (6H, 2хс)*, 1,90 и 1,87 (3H, 2хс)*, 1,33 и 1,16 (3H, 2хд $J=6,7$ Гц)*.	Rt=3,70 мин, $m/z=605,4$ [M+H] ⁺

17		1-(4-Амино-пиперидин-1-ил)-2-диметил-амино-этанон	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10,32 (0,3H, с)*, 8,30 (0,7H, д $J=7,1$ Гц)*, 7,95-7,78 (6H, м), 7,74-7,62 (3H, м), 6,68 (0,3H, д $J=1,8$ Гц)*, 6,61 (0,7H, д $J=1,8$ Гц)*, 3,90-3,74 (2H, м), 3,58-3,50 (1H, м), 3,08-3,0 (пики закрыты водой), 2,18 и 2,17 (6H, 2с)*, 1,86 (2H, с)*, 1,70 (1H, с)*, 1,69-1,40 (2H, м), 1,30-1,10 (1H, м).	$R_t=3,70$ мин, $m/z=621,3$ [M+H] ⁺
18		(S)-2-Амино-N-метил-N-(1-метил-пиперидин-4-илметил)-пропионамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ при 80°C): δ 8,86 (1H, шир.с), 7,92 (1H, с), 7,88-7,78 (6H, м), 7,65 (2H, д $J=8,8$ Гц), 6,61 (1H, д $J=1,7$ Гц), 4,45 (1H, квинтет $J=6,7$ Гц), 3,22 (1H, шир.с), 3,10-3,00 (1H, пики частично закрыты водой), 2,92-2,76 (3H, м), 2,74-2,62 (2H, м), 2,12 (3H, шир.с), 1,88-1,74 (5H, м), 1,56-1,38 (3H, м), 1,22-0,88 (5H, м)	$R_t=3,74$ мин, $m/z=649,5$ [M+H] ⁺
19		(S)-2-Амино-1-(4-диметиламино-пиперидин-1-ил)-пропан-1-он	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,10-8,80 (1H, 4хd)*, 8,05-8,00 (1H, м), 7,95-7,75 (6H, м), 7,72-7,62 (2H, м), 6,66-6,62 (1H, м), 4,52-4,36 (1H, м), 4,32-4,16 (1H, м), 3,76-3,60 (1H, м), 3,05-2,80 (1H, м), 2,70-2,55 (1H, м), 2,35-2,21 (1H, м), 2,20-2,16 (6H, м), 1,95-1,84 (3H, м), 1,76-1,64 (2,4H, м)*, 1,35-1,05 (4H, м), 0,87-0,78 (1,6H, м)*.	$R_t=3,70$ мин, $m/z=635,4$ [M] ⁺
20		(S)-2-Амино-N-(2-диметил-амино-этил)-N-метил-пропионамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,85 (1H, шир.с), 7,94-7,90 (1H, м), 7,89-7,77 (5H, м), 7,75-7,61 (3H, м), 6,61 (1H, д $J=1,8$ Гц), 4,50-4,40 (1H, м), 3,50-3,20 (2H, м), 2,87 (3H, шир.с), 2,32 (2H, т $J=6,6$ Гц), 2,12 (6H, с) 1,85 (3H, шир.с), 1,20-0,85 (3H, шир.м).	$R_t=3,67$ мин, $m/z=609,4$ [M+H] ⁺
21		Промежуточное соединение E	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,09 (д, 0,6H, $J=8,75$ Гц)*, 8,95 (д, 0,4H, $J=8,44$ Гц)*, 8,07 (с, 1H), 7,96-7,74 (м, 5H), 7,66 (д, 1H, $J=8,65$ Гц), 7,58 (д, 1H, $J=8,55$ Гц), 6,92 (с, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 6H), 1,97-1,81 (м, 4H), 0,76 (д, 2H, кажущийся дд, $J=6,71$), 0,62 (д, 2H, $J=6,76$ Гц), 0,55 (д, 2H, $J=6,72$ Гц).	$R_t=3,89$ мин, $m/z=633,4$ [M+H] ⁺
22		Промежуточное соединение F	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,01 (д, 0,6H, $J=7,74$ Гц)*, 8,94 (д, 0,4H, $J=7,72$ Гц)*, 8,06 (с, 1H), 7,97-7,78 (м, 5H), 7,67 (д, 1H, $J=8,58$ Гц), 7,61 (д, 1H, $J=8,47$ Гц), 6,92 (с, 1H), 6,65 (д, 1H, $J=1,75$ Гц), 4,65-4,56 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 6H), 1,96-1,84 (м, 3H), 1,83-1,63 (м, 1H), 1,63-1,44 (м, 1H), 0,72 (т, 1H, $J=7,17$ Гц), 0,52 (т, 2H, $J=7,26$ Гц).	$R_t=3,78$ мин, $m/z=619,3$ [M+H] ⁺

23		Промежуточное соединение G	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,09 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95-7,82 (м, 6H), 7,64 (д, 2H, $J=8,83\text{Гц}$), 6,80 (с, 1H), 6,64 (д, 1H, $J=1,76$), 3,32 (с, 2H), 2,07 (с, 6H), 1,89 (с, 3H), 1,32-1,21 (м, 2H), 1,20-1,09 (м, 1H), 0,77-0,65 (м, 1H).	Rt=3,66 мин, $m/z=617,3$ [M+H] ⁺
24		Промежуточное соединение H	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,12 (с, 1H), 8,06 (шир.с, 1H), 7,94-7,80 (м, 6H), 7,61 (д, 2H, $J=8,32\text{Гц}$), 6,83 (с, 1H), 6,60 (д, 1H, $J=1,75\text{Гц}$), 3,37 (с, 2H), 2,06 (с, 6H), 1,90 (с, 3H), 1,35 (д, 6H, $J=7,56\text{Гц}$).	Rt=3,74 мин, $m/z=619,3$ [M+H] ⁺
25		Промежуточное соединение M	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,47 (д, 1H, $J=23,78\text{Гц}$), 8,04 (с, 1H), 7,96-7,79 (м, 5H), 7,64 (д, 2H, $J=8,58\text{Гц}$), 6,64 (д, 1H, $J=1,69\text{Гц}$), 5,76 (с, 1H), 3,88 (дд, 1H, $J=42,07, 13,06\text{Гц}$), 3,75-3,55 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,16-2,87 (м, 2H), 2,65 (кв., 1H, $J=13,37\text{Гц}$), 2,13 (д, 6H, $J=13,29\text{Гц}$), 1,95 (с, 3H), 1,83-1,66 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,42-1,13 (м, 2H), 1,01	Rt=3,79 мин, $m/z=635,3$ [M+H] ⁺
			(с, 3H).	
26		N-(транс-4-амино-циклогексил)-2-диметил-амино-ацетамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,20 (1H, д, $J=7,48\text{Гц}$), 8,01 (1H, s), 7,94-7,78 (6H, м), 7,66 (2H, д, $J=8,78\text{Гц}$), 7,45 (1H, д, $J=8,37\text{Гц}$), 6,63 (1H, д, $J=1,75\text{Гц}$), 3,59-3,42 (1H, м), 3,23-3,08 (1H, м), 2,79 (2H, с), 2,16 (6H, с), 1,88 (3H, с), 1,77-1,56 (3H, м), 1,46-1,34 (1H, м), 1,33-1,13 (3H, м), 1,11-0,96 (1H, м).	Rt=3,72 мин, $m/z=635,3$ [M+H] ⁺
27		Промежуточное соединение N	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,17 (1H, д, $J=7,51\text{Гц}$), 8,01 (1H, с), 7,93-7,78 (6H, м), 7,70-7,62 (3H, м), 6,63 (1H, д, $J=1,76\text{Гц}$), 3,17 -3,06 (1H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,38\text{Гц}$), 2,81 (2H, с), 2,17 (6H, с), 1,89 (3H, с), 1,75-1,65 (1H, м), 1,58 (2H, шир.с), 1,46-1,26 (2H, м), 1,15-1,00 (1H, м), 0,95-0,76 (3H, м).	Rt=3,85 мин, $m/z=649,4$ [M+H] ⁺
28		(S)-2-Амино-N-метил-N-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропион-амид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9,08 (0,2H, д, $J=6,64\text{Гц}$)*, 9,03 (0,3H, д, $J=6,66\text{Гц}$)*, 8,90 (0,2H, д, $J=7,41\text{Гц}$)*, 8,82 (0,3H, д, $J=7,37\text{Гц}$)*, 8,03 (1H, с), 7,97-7,79 (7H, м), 7,71-7,60 (2H, м), 6,63 (1H, с), 4,50-4,31 (1H, м), 4,15-4,02 (1H, м), 3,31 (3H, с), 2,87-2,62 (5H, м), 2,19-2,08 (3H, м), 2,00-1,44 (8H, м), 1,42-1,21 (2H, м), 1,16-1,05 (1,5H, м)*, 0,82 (1,5H, д, $J=6,62\text{Гц}$)*.	Rt=3,64 мин, $m/z=635,3$ [M+H] ⁺

Пример 29



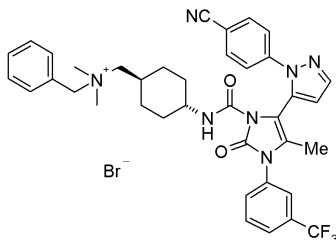
(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}циклогексилметил)триметиламмоний бензолсульфонат.

Раствор соединения примера 1 (120 мг, 0,2 ммоль) в THF (0,25 мл) обрабатывали метилбензолсульфонатом (38 мг, 30 мкл, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Полученную белую массу разбавляли диэтиловым эфиром (4 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием и лиофилизировали из ацетонитрила/воды с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,19 ммоль, 95%).

ЖХМС (метод 3): $R_t=3,90$ мин, m/z 606,4 $[M]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,87-7,82 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78-7,74 (1H, м), 7,74-7,67 (3H, м), 7,63 (1H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,54 (1H, дм, $J=7,8$ Гц), 7,37-7,29 (3H, м), 6,55 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 3,39-3,20 (3H, м), 3,30 (9H, с), 1,95-1,69 (5H, м), 1,89 (3H, с), 1,27-1,06 (4H, м).

Пример 30



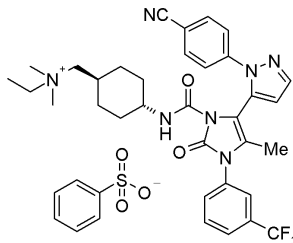
бензил-(транс-4-{[5-[2-(4-циано-фенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}циклогексилметил)диметиламмоний бромид.

Раствор соединения примера 1 (120 мг, 0,2 ммоль) в THF (0,25 мл) обрабатывали бензилбромидом (38 мг, 27 мкл, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды, затем разбавляли диэтиловым эфиром (3 мл), что приводило к образованию белого твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем твердое вещество выделяли фильтрованием. Это вещество лиофилизировали из ацетонитрила/воды с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,18 ммоль, 90%).

ЖХМС (метод 3): $R_t=4,25$ мин, m/z 682,5 $[M]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,34 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78-7,67 (4H, м), 7,67-7,56 (5H, м), 7,54 (1H, дм, $J=8,1$ Гц), 7,50-7,38 (3H, м), 6,55 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 5,10-5,00 (2H, м), 3,62-3,55 (1H, м), 3,46-3,30 (2H, м), 3,27 (3H, с), 3,24 (3H, с), 2,07-1,83 (4H, м), 1,89 (3H, с), 1,79-1,69 (1H, м), 1,34-1,14 (4H, м).

Пример 31



(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}циклогексилметил)этил-диметиламмоний бензолсульфонат.

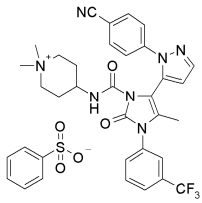
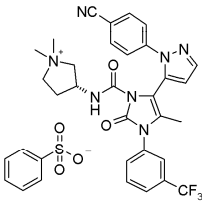
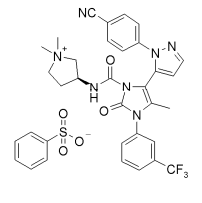
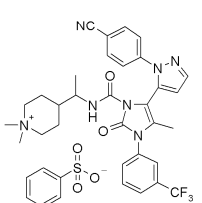
Раствор соединения примера 1 (120 мг, 0,2 ммоль) в THF (0,25 мл) обрабатывали этилбензолсульфонатом (38 мг, 30 мкл, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при температуре окружающей среды, затем при 50°C еще в течение 3 дней с получением густой белой массы. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и растирали в порошок с диэтиловым эфиром (3 мл). Остаток лиофилизировали из ацетонитрила/воды с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,18 ммоль, 90%).

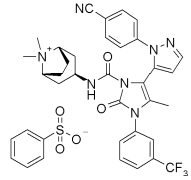
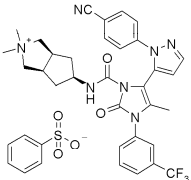
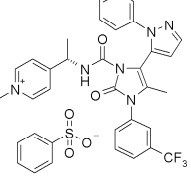
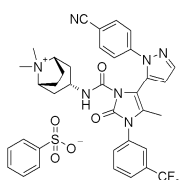
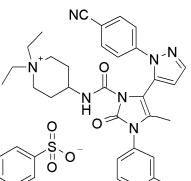
ЖХМС (метод 3): $R_t=3,93$ мин, m/z 620,4 $[M]^+$.

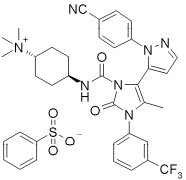
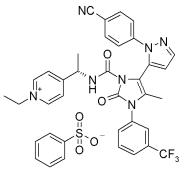
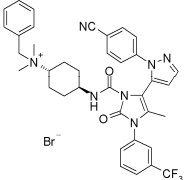
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,88-7,83 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78-7,66

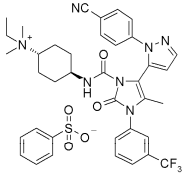
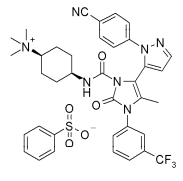
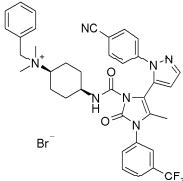
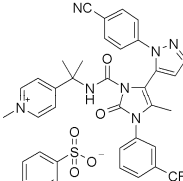
(4H, м), 7,64- 7,56 (3H, м), 7,56-7,51 (1H, м), 7,36-7,30 (3H, м), 6,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,60-3,51 (2H, м), 3,42-3,14 (4H, м), 3,22 (3H, с), 3,21 (3H, с), 1,95-1,69 (4H, м), 1,89 (3H, с), 1,32 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,28-1,02 (4H, м).

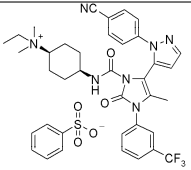
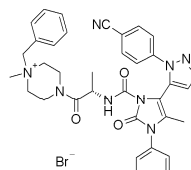
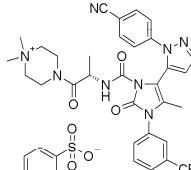
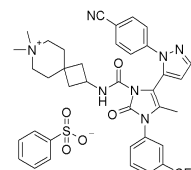
Следующие соединения были получены с использованием процедур, аналогичных тем, которые использовали в примерах 1, 29, 30 и 31. В таблице ниже, если были идентифицированы ротационные сигналы в ЯМР спектре, это помечено звездочкой *.

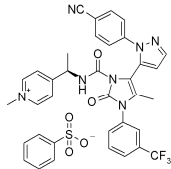
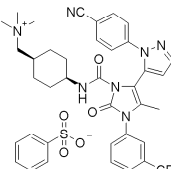
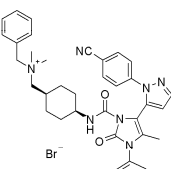
Пр.	Структура	Амин	Ссыл. способ	¹ H ЯМР	ЖХ-МС Метод 3
32		1-Метил-пиперидин-4-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,36 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,01 (1H, м), 7,94-7,80 (6H, м), 7,70-7,63 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,35-7,25 (3H, м), 6,65 (1H, д, J=1,76 Гц), 3,54 (1H, м), 3,38-3,23 (4H, м), 3,04 (6H, с), 1,97-1,83 (1H, м), 1,92 (3H, с), 1,82-1,64 (2H, м), 1,54-1,43 (1H, м).	Rt=3,55 мин, [M] ⁺ не наблюдали, m/z=408,2 [M-боковая цепь] -
33		(R)-1-Метил-пирролидин-3-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03-8,93 (1H, м)*, 7,88-7,81 (2H, м), 7,79 (1H, шир.с), 7,76-7,69 (3H, м), 7,68-7,57 (4H, м), 7,53 (1H, тм, J=7 Гц), 7,34-7,26 (3H, м), 6,61-6,53 (1H, м)*, 4,64-4,51 (1H, м), 4,01-3,83 (2H, м), 3,82-3,61 (2H, м), 3,34 (3H, с), 3,25 (3H, с), 2,62-2,48 (1H, м), 2,16-2,04 (1H, м), 1,84-1,75 (3H, м)*.	Rt=3,53 мин, m/z=550,2 [M] ⁺
34		(S)-1-Метил-пирролидин-3-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03-8,93 (1H, м)*, 7,88-7,81 (2H, м), 7,79 (1H, шир.с), 7,76-7,69 (3H, м), 7,68-7,57 (4H, м), 7,53 (1H, тм, J=7 Гц), 7,34-7,26 (3H, м), 6,61-6,53 (1H, м)*, 4,64-4,51 (1H, м), 4,01-3,83 (2H, м), 3,82-3,61 (2H, м), 3,34 (3H, с), 3,25 (3H, с), 2,62-2,48 (1H, м), 2,16-2,04 (1H, м), 1,84-1,75 (3H, м)*.	Rt=3,53 мин, m/z=550,3 [M] ⁺
35		1-(1-Метил-пиперидин-4-ил) - этиламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,35-8,28 (0,5H, м)*, 8,15-8,08 (0,5H, м)*, 8,02 (1H, м), 7,98-7,88 (3H, м), 7,88-7,80 (3H, м), 7,69-7,63 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,34-4,26 (3H, м), 6,64 (1H, д, J=1,75 Гц), 3,48-3,29 (2H, м), 3,23-3,12 (2H, м), 3,12-2,88 (6H, м).	Rt=3,73 мин, m/z=592,3 [M] ⁺

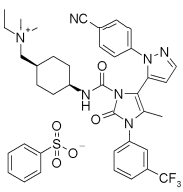
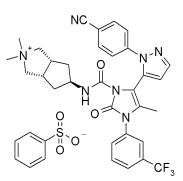
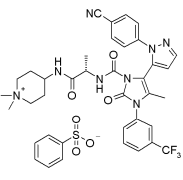
				м), 1,99-1,89 (3H, м), 1,72-1,55 (2H, м), 1,55-1,35 (3H, м), 1,29-1,19 (1H, м), 0,99 (1,5H, д, J=6 Гц)*, 0,78 (1,5H, д, J=6 Гц)*.	
36		(1S,3R,5R)-8-Метил-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,10 (1H, д, J=6 Гц), 7,87-7,80 (3H, м), 7,79-7,66 (4H, м), 7,64-7,53 (4H, м), 7,35-7,29 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,76 Гц), 4,14 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,92-3,83 (1H, м), 3,32 (3H, с), 3,24 (3H, с), 2,68-2,49 (2H, м), 2,45-2,33 (2H, м), 2,24-2,03 (2H, м), 1,91 (3H, с), 1,84-1,76 (1H, м), 1,64-1,56 (1H, м).	Rt=3,86 мин, m/z=590,3 [M] ⁺
37		(3aS,5R,6aR)-2-Метил-октагидро-циклопента[с]пиррол-5-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,63 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,89-7,82 (2H, м), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,71 (3H, м), 7,69-7,53 (5H, м), 7,30-7,27 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,09-3,99 (1H, м), 3,98-3,89 (2H, м), 3,55-3,45 (2H, м), 3,44 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,04-2,90 (2H, м), 2,17-1,98 (2H, м), 1,86 (3H, с), 1,67-1,55 (2H, м).	Rt=3,75 мин, m/z=590,4 [M] ⁺
38		См. Пр. 5	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,01-8,95 (0,5H, м)*, 8,92-8,81 (2,5H, м)*, 8,05-7,77 (9H, м), 7,71-7,64 (1H, м), 7,61-7,58 (2H, м), 7,58-7,51 (1H, м), 7,35-7,25 (3H, м), 6,66-6,62 (0,5H, шир.с)*, 6,66-6,59 (0,5H, шир.с)*, 4,87-4,76 (1H, м), 4,35 (1,5H, с)*, 4,25 (1,5H, с)*, 1,91 (3H, с), 1,37 (1,5H, д, J=6,4 Гц)*, 1,31 (1,5H, д, J=6,4 Гц)*.	Rt=3,77 мин, m/z=572,2 [M] ⁺
39		(1S,3S,5R)-8-Метил-8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,71 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,89-7,83 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77-7,71 (3H, м), 7,70-7,59 (4H, м), 7,57 (1H, дм, J=7,8 Гц), 7,35-7,29 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,18 (1H, шир.с), 4,03 (1H, шир.с), 3,99-3,85 (1H, м), 3,46 (3H, с), 3,23 (3H, с), 2,40-2,29 (2H, м), 2,29-2,18 (2H, м), 1,99-1,88 (2H, м), 1,83 (3H, с), 1,83-1,74 (2H, м).	Rt=3,81 мин, m/z=590,3 [M] ⁺
40		1-Этил-пиперидин-4-иламин	Пр. 31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,72 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,91-7,83 (2H, м), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,79-7,74 (2H, м), 7,74-7,69 (1H, м), 7,69-7,58 (5H, м), 7,33-7,27 (3H, м), 6,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,92-3,83 (1H, м), 3,63-3,52 (2H, м),	Rt=3,80 мин, m/z=592,3 [M] ⁺

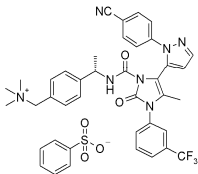
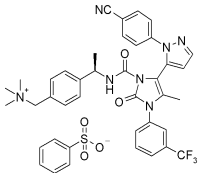
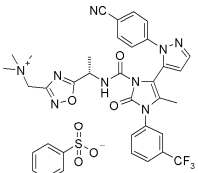
				3,53-3,34 (6H, м), 2,02-1,88 (3H, м), 1,86 (3H, с), 1,83-1,77 (1H, м), 1,27-1,19 (6H, м).	
41		См. Пр. 9	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,37 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,88-7,82 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,78-7,66 (4H, м), 7,63-7,57 (3H, м), 7,57-7,52 (1H, м), 7,36-7,28 (3H, м), 6,55 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,68-3,52 (1H, м), 3,45-3,30 (1H, м), 3,19 (9H, с), 2,26-2,11 (2H, м), 2,08-1,98 (1H, м), 1,87 (3H, с), 1,86-1,82 (1H, м), 1,49-1,17 (4H, м).	Rt=3,82 мин, m/z=592 ,4 [M] ⁺
42		См. Пр. 5	Пр. 31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,27 (0,4H, д, J=6,7 Гц)*, 9,25-9,19 (0,6H, м)*, 9,08- 9,00 (2H, м), 7,92-7,82 (3H, м), 7,81-7,52 (10H, м), 7,34-7,29 (3H, м), 6,69 (0,4H, д, J=1,7 Гц)*, 6,66 (0,2H, д, J=1,7 Гц)*, 6,56 (0,4H, д, J=1,7 Гц)*, 4,99-4,60 (3H, м), 1,87-1,84 (3H, м)*, 1,61 (1,3H, т, J=7,3 Гц)*; 1,55-1,48 (1,7H, м)*, 1,48-1,40 (3H, м).	Rt=3,86 мин, m/z=586 ,3 [M] ⁺
43		См. Пр. 9	Пр. 30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,45 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,77 Гц), 7,78-7,67 (4H, м), 7,64-7,53 (6H, м), 7,50-7,40 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,77 Гц), 5,00-4,89 (2H, м), 3,85 (1H, тм, J=12 Гц), 3,54-3,44 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,14 (3H, с), 2,46-2,28 (2H, м), 2,21-2,11 (1H, м), 2,04-1,93 (1H, м), 1,88 (3H, с), 1,74-1,62 (2H, м), 1,45-1,19 (2H, м).	Rt=4,17 мин, m/z=668 ,4 [M] ⁺

44		См. Пр. 9	Пр. 31	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,88-7,84 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78-7,67 (4H, м), 7,63-7,57 (3H, м), 7,55 (1H, дм, $J=7,6$ Гц), 7,36-7,28 (3H, м), 6,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 3,57-3,32 (4H, м), 3,12 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,24-2,01 (3H, м), 1,96-1,84 (1H, м), 1,88 (3H, с), 1,58-1,19 (4H, м), 1,33 (3H, т, $J=6,8$ Гц).	$R_t=3,86$ мин, $m/z=606$, 4 $[\text{M}]^+$
45		N,N-Диметил-цис-циклогексан-1,4-диамин	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,61 (1H, д, $J=6,5$ Гц), 7,86-7,82 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78-7,73 (3H, м), 7,68 (1H, тм, $J=7,8$ Гц), 7,64-7,55 (4H, м), 7,33-7,28 (3H, м), 6,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 3,82 (1H, тм, $J=11,6$ Гц), 3,76-3,69 (1H, м), 3,22-3,20 (9H, с), 2,13-1,98 (2H, м), 1,94 (3H, с), 1,93-1,84 (1H, м), 1,69-	$R_t=3,70$ мин, $m/z=592$, 4 $[\text{M}]^+$
				1,44 (2H, м), 1,52-1,39 (1H, м), 1,36-1,19 (2H, м).	
46		N,N-Диметил-цис-циклогексан-1,4-диамин	Пр. 30	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (1H, д, $J=6,2$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=1,77$ Гц), 7,81-7,75 (3H, м), 7,72 (1H, тм, $J=7,5$ Гц), 7,67-7,58 (6H, м), 7,49-7,42 (3H, м), 6,59 (1H, д, $J=1,77$ Гц), 4,86 (2H, с), 4,34-4,22 (1H, м), 3,83-3,77 (1H, м), 3,13 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,35-2,24 (1H, м), 2,21-2,11 (1H, м), 2,04-1,92 (1H, м), 1,98 (3H, с), 1,88-1,77 (1H, м), 1,76-1,56 (3H, м), 1,51-1,39 (1H, м).	$R_t=4,10$ мин, $m/z=668$, 5 $[\text{M}]^+$
47		1-Метил-1-пиридин-4-ил-этиламин	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,35 (1H, с), 8,88 (2H, д, $J=6,7$ Гц), 7,89-7,82 (2H, м), 7,82-7,70 (5H, м), 7,70-7,64 (2H, м), 7,63 (1H, д, $J=1,75$ Гц), 7,61-7,56 (1H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,33-7,29 (3H, м),	$R_t=3,88$ мин, $m/z=586$, 4 $[\text{M}]^+$

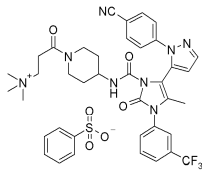
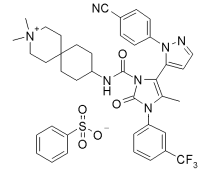
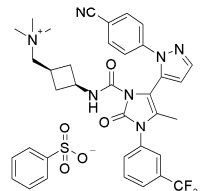
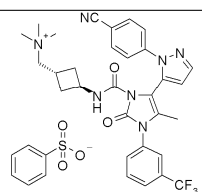
				6,56 (1H, д, J=1,75 Гц), 4,28 (3H, с), 1,91 (3H, с), 1,46 (3H, с), 1,42 (3H, с).	
48		N,N-Диметил-цис-циклогексан-1,4-диамин	Пр. 31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,61 (1H, д, J=6,3 Гц), 7,88-7,83 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=1,76 Гц), 7,79-7,73 (3H, м), 7,68 (1H, тм, J=7,8 Гц), 7,65-7,57 (4H, м), 7,33-7,28 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,76 Гц), 3,79-3,64 (2H, м), 3,48 (2H, кв., J=7 Гц), 3,13 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,12-1,87 (4H, м), 1,95 (3H, с), 1,76-1,50 (3H, м), 1,44-1,30 (1H, м), 1,36 (3H, т, J=7 Гц).	Rt=3,76 мин, m/z=606,4 [M] ⁺
49		См. Пр. 11	Пр. 30	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,12-8,90 (1H, м)*, 8,09-7,98 (1H, м)*, 7,97-7,81 (6H, м), 7,73-7,63 (2H, м), 7,60-7,46 (5H, м), 6,67-6,64 (1H, м), 4,72-4,46 (3H, м), 4,23-4,05 (1H, м), 4,03-3,89 (1H, м),	Rt=4,03 мин, m/z=697,5 [M] ⁺
				3,78-3,62 (1H, м), 3,61-3,29 (5H, м), 3,06-2,95 (3H, м), 1,98-1,82 (3H, м), 1,22-1,11 (1H, м)*, 0,95-0,80 (2H, м)*.	
50		См. Пр. 11	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,05 (0,6H, д, J=6,5 Гц)*, 8,96 (0,4H, д, J=6,9 Гц)*, 8,07-8,00 (1H, м)*, 7,97-7,79 (6H, м), 7,72-7,65 (2H, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,66-6,64 (1H, м)*, 4,59-4,48 (1H, м), 3,88-3,64 (4H, м), 3,45-3,27 (4H, м), 3,20-3,06 (6H, м)*, 1,94 (1,9H, с)*, 1,86 (1,1H, с)*, 1,14 (1H, д, J=7,2 Гц)*, 0,86 (2H, д, J=6,7 Гц)*.	Rt=3,72 мин, m/z=621,4 [M] ⁺
51		7-Метил-7-аза-спиро[3.5]-нон-2-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,42 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,00 (1H, с), 7,95-7,79 (6H, м), 7,69-7,63 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,33-7,28 (3H, м), 6,64 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,88 (1H, тдт, J=7,8, 7,8, 7,9 Гц),	Rt=3,85 мин, m/z=604,4 [M] ⁺

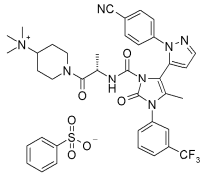
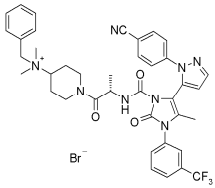
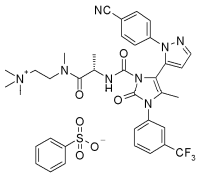
				3,27-3,12 (4H, м), 3,02 (6H, c), 2,18-1,97 (2H, м), 1,90 (3H, c), 1,85-1,64 (5H, м), 1,50-1,42 (1H, м).	
52		См. Пр. 6	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,26 (0,4H, д, J=6,9 Гц)*, 9,22 (0,6H, д, J=6,0 Гц)*, 8,94 (1H, д, J=6,4 Гц)*, 8,91 (1H, д, J=6,2 Гц)*, 7,89-7,78 (3H, м), 7,78-7,68 (4H, м), 7,68-7,61 (3H, м), 7,61-7,51 (3H, м), 7,34-7,28 (3H, м), 6,68 (0,5H, д, J=1,7 Гц)*, 6,61 (0,1H, д, J=1,7 Гц)*, 6,55 (0,4H, д, J=1,7 Гц)*, 4,91 (0,4H, тд, J=14,0, 7,0 Гц)*, 4,82 (0,6H, тд, J=13,8, 6,9 Гц)*, 4,45 (1,2H, c)*, 4,35 (0,3H, c)*, 4,33 (1,5H, c)*, 1,87-1,83 (3H, м), 1,44-1,39 (3H, м).	Rt=3,76 мин, m/z=572,3 [M] ⁺
53		4- Диметиламинометил- цис-циклогексил- амин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,52 (1H, д, J=6,5 Гц), 7,89-7,82 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,72 (3H, м), 7,68 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,64 (1H, м), 7,62-7,56 (3H, м), 7,34-7,27 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,69-3,62 (1H, м), 3,39 (1H, дд, J=13,4, 3,6 Гц), 3,30 (9H, c), 3,21 (1H, дд, J=13,4, 4,8 Гц), 1,94 (3H, c), 1,94-1,84 (1H, м), 1,70-1,52 (4H, м), 1,45-1,20 (3H, м), 1,13-1,04 (1H, м).	Rt=3,83 мин, m/z=606,4 [M] ⁺
54		4- Диметиламинометил- цис-циклогексил- амин	Пр. 30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,53 (1H, д, J=6,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,79-7,72 (3H, м), 7,71 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,67-7,58 (6H, м), 7,51-7,39 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,06-4,95 (2H, м), 3,77-3,68 (1H, м), 3,68-3,60 (1H, м), 3,34-3,25 (1H, м), 3,28 (3H, c), 3,27 (3H, c), 2,29-2,18	Rt=4,21 мин, m/z=682,4 [M] ⁺

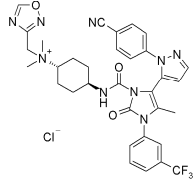
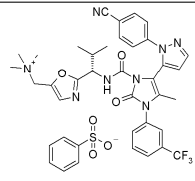
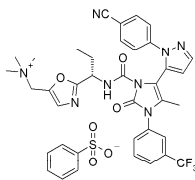
				(1H, м), 1,96 (3H, с), 1,82-1,64 (4H, м), 1,62-1,52 (1H, м), 1,50-1,41 (1H, м), 1,41-1,27 (1H, м), 1,18-1,05 (1H, м).	
55		4- Диметиламинометил- цис-циклогексил- амин	Пр. 31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,53 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,89-7,83 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,71 (3H, м), 7,69 (1H, тм, J=7,8 Гц), 7,64 (1H, м), 7,62-7,56 (3H, м), 7,34-7,28 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,72-3,64 (1H, м), 3,63-3,51 (2H, м), 3,32 (1H, дд, J=13,6, 3,7 Гц), 3,23 (3H, с), 3,21 (3H, с), 3,16 (1H, дд, J=13,6, 4,9 Гц), 2,01-1,89 (1H, м), 1,96 (3H, с), 1,74-1,54 (3H, м), 1,52-1,20 (4H, м), 1,33 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,13-1,04 (1H, м).	Rt=3,88 мин, m/z=620 ,4 [M] ⁺
56		(3aR,5S, 6aS)-2- Метил-октагидро- циклопента- [с]пиррол-5-иламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,55 (1H, д, J=6,5 Гц), 7,87-7,82 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77 (1H, дм, J=7,8 Гц), 7,74-7,66 (3H, м), 7,61 (1H, м), 7,60-7,56 (2H, м), 7,53 (1H, дм, J=8,4 Гц), 7,36-7,29 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,21-4,13 (1H, м), 4,08-3,99 (1H, м), 3,98-3,90 (1H, м), 3,42 (3H, с), 3,20 (3H, с), 3,162,95 (4H, м), 1,88 (3H, с), 1,88-1,83 (1H, м), 1,83-1,75 (1H, м), 1,70-1,60 (1H, м), 1,58-1,46 (1H, м).	Rt=3,76 мин, m/z=590 ,4 [M] ⁺
57		См. Пр. 13	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,82 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,12-7,99 (2H, м), 7,96-7,79 (6H, м), 7,69-7,63 (2H, м), 7,61-7,58 (2H, м), 7,32-7,29 (3H, м), 6,65 (1H, д, J=1,7 Гц), 4,02-3,89 (1H, м), 3,80-3,67 (1H, м), 3,37-3,29 (4H, м), 3,14-2,98 (6H, 4 × с)*, 1,99-	Rt=3,64 мин, m/z=635 ,3 [M] ⁺

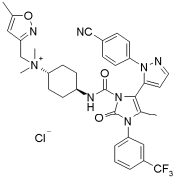
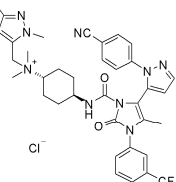
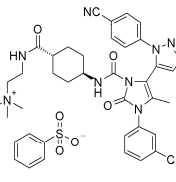
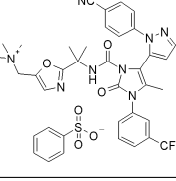
				¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 1,83 (5H, c), 1,81-1,66 (2H, м), 1,16 (1H, д, J=6,7 Гц)*, 0,94-0,84 (2H, м)*.	
58		См. Пр. 14	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,76 (0,5H, д, J=7,2 Гц)*, 8,69 (0,5H, д, J=7,6 Гц)*, 8,03 (1H, м), 7,99-7,78 (6H, м), 7,68 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,64-7,55 (3H, м), 7,47-7,29 (6H, м), 7,19 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,69-6,60 (1H, м), 4,74-4,58 (1H, м), 4,57-4,40 (2H, м), 3,02 (4,5H, c)*, 2,97 (4,5H, c)*, 1,95-1,89 (3H, м), 1,35 (1,5H, д, J=7,0 Гц)*, 1,17 (1,5H, д, J=6,9 Гц)*.	Rt=3,95 мин, m/z=628,4 [M] ⁺
59		(R)-1-(4-Диметиламинометил-фенил)-этиламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,75 (0,5H, д, J=7,2 Гц)*, 8,69 (0,5H, д, J=7,7 Гц)*, 8,03 (1H, м), 7,99-7,78 (6H, м), 7,68 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,62-7,58 (3H, м), 7,48-7,41 (2H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 7,22-7,15 (1H, м), 6,68-6,60 (1H, м), 4,73-4,58 (1H, м), 4,56-4,41 (2H, м), 3,05-2,95 (9H, м)*, 1,96-1,89 (3H, м), 1,35 (1,5H, д, J=6,7 Гц)*, 1,17 (1,5H, д, J=6,6 Гц)*.	Rt=3,95 мин, m/z=628,4 [M] ⁺
60		Промежуточное соединение В	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,08 (1H, д, J=7,1 Гц), 8,05 (1H, м), 7,96-7,83 (6H, м), 7,69-7,62 (2H, м), 7,61-7,57 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,66-6,62 (1H, м), 5,04-4,95 (1H, м), 4,81-4,75 (2H, м)*, 3,19-3,10 (9H, м)*, 1,93 (1,5H, c)*, 1,92 (1,5H, c)*, 1,39-1,33	Rt=3,84 мин, m/z=620,4 [M] ⁺

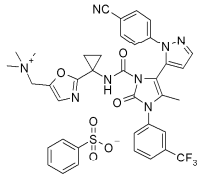
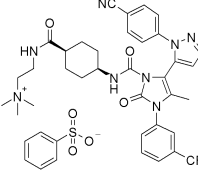
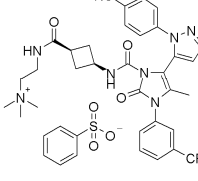
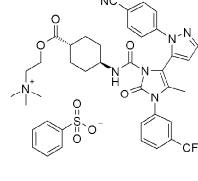
				(3H, м).	
61		См. Пр. 17	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,38-8,33 (1H, м), 8,01 (1H, с), 7,94-7,80 (6H, м), 7,70-7,65 (2H, м), 7,61-7,57 (2H, м), 7,33-7,27 (3H, м), 6,65 (1H, д, J=1,8Гц), 4,41 (2H, с), 4,05-3,91 (1H, м), 3,59-3,46 (2H, м), 3,21 (9H, с), 3,13-3,03 (1H, м), 2,90-2,82 (1H, м), 1,91 (3H, с), 1,77-1,67 (1H, м), 1,55-1,20 (3H, м).	Rt=3,77 мин, m/z=635,4 [M] ⁺
62		См. Пр. 18	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,89 (1H, шир.с), 7,92 (1H, с), 7,90-7,78 (6H, м), 7,67-7,59 (4H, м), 7,30-7,21 (3H, м), 6,61 (1H, д J=1,7 Гц), 4,47 (1H, шир.с), 3,44-3,14 (6H, м), 3,10-3,00 (6H 2хс сигналы частично закрыты водой), 2,95-2,75 (3H, шир.м), 2,00-1,80 (4H, шир.м), 1,75-1,45 (4H, шир.м), 1,25-0,85 (3H, шир.м).	Rt=3,74 мин, m/z=663,4 [M] ⁺
63		Промежуточное соединение С	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,10 (0,45H, д J=7,0 Гц), 9,00 (0,55H, д J=7,4 Гц), 8,02 (1H, с), 8,00-7,75 (6H, м), 7,72-7,64 (2H, м), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,67-6,62 (1H, м), 5,04-4,90 (3H, м), 3,19-3,15 (9H, м), 1,93-1,88 (3H, м), 1,39-1,28 (3H, м).	Rt=3,54 мин, m/z=620,4 [M] ⁺
64		См. Пр. 16	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,07-8,97 (1H, м), 8,02 (1H, с), 7,96-7,80 (6H, м), 7,70-7,56 (4H, м), 7,39 (1H, с), 7,34-7,28 (3H, м), 6,65 (1H, с), 4,84-4,72 (1H, м), 4,68 и 4,65 (2H, 2хс)*, 3,01 (9H, шир.с), 1,92 и 1,89 (3H, 2хс)*, 1,35 и 1,20 (3H, 2хд J=6,8 Гц)*.	Rt=3,74 мин, m/z=619,4 [M] ⁺

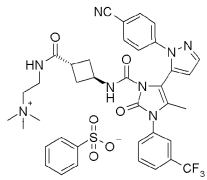
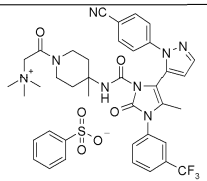
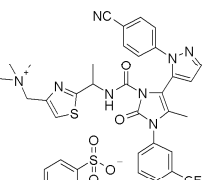
65		См. Пр. 15	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,40-8,31 (1H, м), 8,02 (1H, с), 7,95-7,88 (3H, м), 7,88-7,78 (3H, м), 7,71-7,63 (2H, м), 7,61-7,55 (2H, м), 7,35-7,25 (3H, м), 6,65 (1H, д J=1,7 Гц), 4,00-3,88 (1H, м), 3,75-3,60 (1H, м), 3,56-3,45 (3H, м), 3,17-3,00 (10 H, перекрывающиеся с и м), 2,90-2,75 (3H, м), 1,91 (3H, с), 1,74-1,64 (1H, м), 1,52-1,334 (2H, м), 1,28-1,14 (1,3H, м)*, 1,04-0,90 (0,7H, м)*.	Rt=3,72 мин, m/z=649,5 [M] ⁺
66		3-Метил-3-аза-спиро[5.5]ундец-9-ил амин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,40-8,31 (1H, м), 8,02 (1H, с), 7,95-7,88 (3H, м), 7,88-7,78 (3H, м), 7,71-7,63 (2H, м), 7,61-7,55 (2H, м), 7,35-7,25 (3H, м), 6,65 (1H, д J=1,7 Гц), 4,00-3,88 (1H, м), 3,75-3,60 (1H, м), 3,56-3,45 (3H, м), 3,17-3,00 (10 H, перекрывающиеся с и м), 2,90-2,75 (3H, м), 1,91 (3H, с), 1,74-1,64 (1H, м), 1,52-1,334 (2H, м), 1,28-1,14 (1,3H, м)*, 1,04-0,90 (0,7H, м)*.	Rt=3,87 мин, m/z=632,4 [M] ⁺
				перекрывающиеся с и м), 2,90-2,75 (3H, м), 1,91 (3H, с), 1,74-1,64 (1H, м), 1,52-1,334 (2H, м), 1,28-1,14 (1,3H, м)*, 1,04-0,90 (0,7H, м)*.	
67		Цис-3-диметиламинометил-циклобутил-амин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,41 (1H, д J=7,7 Гц), 8,00 (1H, с), 7,93-7,80 (6H, м), 7,66 (2H, д J=8,8 Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 3,86-3,74 (1H, м), 3,36-3,28 (сигнал частично перекрывается водой, предположительно 2H), 2,98 (9H, с), 2,44-2,20 (3H, м), 1,90 (3H, с), 1,78-1,66 (1H, м), 1,63-1,51 (1H, м).	Rt=3,71 мин, m/z=578,3 [M] ⁺
68		Транс-3-диметиламинометил-циклобутиламин	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,54 (1H, д J=6,5 Гц), 8,01 (1H, с), 7,94-7,80 (6H, м), 7,67 (2H, д J=8,9 Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,28 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 3,94-	Rt=3,73 мин, m/z=578,3 [M] ⁺

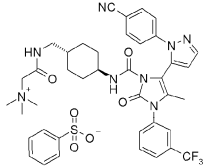
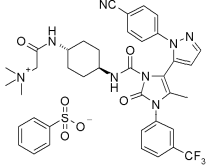
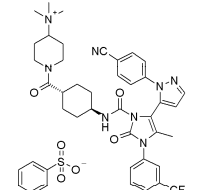
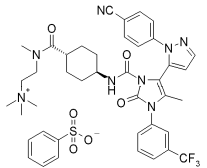
				3,83 (1H, м), 3,40 (2H, д J=6,8 Гц), 2,97 (9H, с), 2,81-2,70 (1H, м), 2,13-2,04 (2H, м), 2,03-1,94 (1H, м), 1,93-1,80 (4H, перекрывающиеся м и с).	
69		См. Пр. 19	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,0-8,96 (0,8H, м)*, 8,83 (0,2H, д J=7,1Гц)*, 8,06-8,00 (1H, м), 7,96-7,80 (6H, м), 7,71-7,63 (2H, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 7,64 (1H, шир.с), 4,56-4,38 (2H, м), 4,02-3,86 (1H, м), 3,62-3,48 (1,4H, м)*, 3,06-2,92 (9H, м), 2,60-2,52 (пик частично закрыт растворителем, 0,6H)*, 2,20-2,00 (2H, м), 1,96-1,84 (3H, м), 1,68-1,36 (2,4H, м)*, 1,24-1,10 (2H, м), 0,88-0,80 (1,6H, м)*.	Rt=3,70 мин, m/z=649,4 [M] ⁺
70		См. Пр. 19	Пр. 30	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,08-8,98 (0,8H, м)*, 8,85 (0,2H, д J=6,9 Гц)*, 8,50 (1H, с), 8,06-8,00 (1H, м), 7,98-7,76 (6H, м), 7,72-7,62 (2H, м), 7,60-7,46 (5H, м), 6,67-6,63 (1H, м), 4,60-4,40 (4H, м), 4,02-3,90 (1,4H, м)*, 3,68-2,95 (0,6H пики частично закрыты водой)*, 2,91-2,77 (6H, м), 2,65-2,45 (1H, м, частично закрыт растворителем), 2,40-2,15 (2H, м), 1,98-1,84 (3H, м), 1,84-1,55 (2H, м), 1,18-1,10 (1,2H, м)*, 0,91-0,81 (1,8H, м)*.	Rt=4,01 мин, m/z=725,4 [M] ⁺
71		См. Пр. 20	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,99 (0,6H, д J=6,6 Гц)*, 8,88 (0,4H, д J=7,1 Гц)*, 8,05-8,00 (1H, м), 7,95-7,80 (6H, м), 7,71-7,64 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,66-6,62 (1H, м), 4,49-4,38	Rt=3,78 мин, m/z=623,4 [M] ⁺

				(1H, м), 3,86-3,50 (2H, м), 3,44-3,36 (2H, сигнал частично перекрывается водой), 3,10-3,02 (9H, 2×с)*, 3,00-2,94 (3H, 2×с)*, 1,93 (1,8H, с)*, 1,86 (1,2H, с)*, 1,18-1,10 (1,2H, м)*, 0,92-0,84 (1,8H, м)*.	
72		См. Пр. 9	Пр. 30 (с использованием 3-хлорметил-[1,2,4]-оксадиазола)	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,89 (1H, с), 8,21 (1H, д J=7,4 Гц), 8,01 (1H, с), 7,93-7,80 (6H, м), 7,67 (2H, д J=8,9 Гц), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 4,89 (2H, с), 3,34-3,20 (2H, сигналы частично перекрываются водой), 3,07 (6H, с), 2,20-2,10 (2H, м), 1,92-1,80 (4H, м), 1,70-1,50 (3H, м), 1,28-1,00 (2H, м)	Rt=3,84 мин, m/z=660,4 [M] ⁺
73		См. Пр. 21	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,15 (д, 0,6H, J=8,50 Гц)*, 9,04 (д, 0,4H, J=8,50 Гц)*, 8,06 (с, 1H), 7,97-7,77 (м, 6H), 7,67 (д, 1H, J=8,65 Гц), 7,62-7,55 (м, 3H), 7,45-7,40 (м, 1H),	Rt=3,90 мин, m/z=647,4 [M] ⁺
				7,35-7,25 (м, 3H), 6,67-6,61 (м, 1H), 4,77-4,62 (м, 1H), 4,62-4,52 (м, 2H), 3,07 (с, 9H), 1,99-1,87 (м, 3H), 0,81 (кв., 2H, J=3,24 Гц), 0,66 (д, 1,5H, J=6,76 Гц)*, 0,59 (д, 1,5H, J=6,73 Гц)*.	
74		См. Пр. 22	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,06-8,98 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96-7,81 (м, 6H), 7,67 (д, 1H, J=8,95 Гц), 7,64-7,56 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 3H), 6,64 (д, 1H, J=1,71 Гц), 4,75-4,59 (м, 3H), 3,07-2,94 (м, 9H), 1,99-1,86 (м, 3H), 1,86-1,52 (м, 2H), 0,75 (т, 1H, J=7,27 Гц), 0,57 (т, 2H, J=7,27 Гц).	Rt=3,80 мин, m/z=633,4 [M] ⁺

75		См. Пр. 9	Пр. 30 (с использованием 3-хлорметил-5-метил-изоксазола)	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,21 (1H, д J=7,4 Гц), 8,01 (1H, с), 7,93-7,88 (3H, м), 7,88-7,80 (3H, м), 7,67 (2H, д J=8,8 Гц), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 6,51 (1H, д J=0,8 Гц), 4,63 (2H, с), 3,36-3,15 (1H сигнал частично перекрывается водой), 2,99 (6H, с), 2,48 (3H, с сигнал частично перекрывается растворителем), 2,22-2,10 (2H, м), 1,96-1,80 (4H, м), 1,75-1,50 (3H, м), 1,32-1,02 (3H, м).	Rt=3,96 мин, m/z=673,4 [M] ⁺
76		См. Пр. 9	Пр. 30 (с использованием 5-хлорметил-1,3-диметил-1H-пиразола)	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,32 (1H, д J=7,5 Гц), 8,02 (1H, с), 7,94-7,89 (3H, м), 7,88-7,80 (3H, м), 7,68 (2H, д J=8,8 Гц), 6,65 (1H, д J=1,7 Гц), 6,31 (1H, с), 4,58 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,50-3,20 (1H сигнал частично перекрывается водой), 2,86 (6H, с), 2,24-2,12 (5H, м), 2,02-1,82 (4H, м), 1,74-1,52 (4H, м), 1,36-1,20 (1H, м), 1,18-1,06 (1H, м).	Rt=3,87 мин, m/z=686,5 [M] ⁺
77		Промежуточное соединение J	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,19 (1H, д J=7,4 Гц), 8,06 (1H, т J=5,5 Гц), 8,01 (1H, с), 7,90-7,79 (6H, м), 7,66 (2H, д J=8,8 Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,27 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,7 Гц), 3,47-3,40 (2H, м), 3,35-3,25 (2H, сигнал перекрывается водой), 3,20-3,10 (1H, м), 3,06 (9H, с), 2,08-1,98 (1H, м), 1,90 (3H, с), 1,78-1,64 (3H, м), 1,50-1,40 (1H, м), 1,39-1,10 (3H, м), 1,01-0,90 (1H, м).	Rt=3,76 мин, m/z=663,4 [M] ⁺
78		См. Пр. 24	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96-7,80 (м, 6H), 7,63-7,55 (м, 4H), 7,36-7,25 (м, 4H), 6,59 (д, 2H, J=1,75Гц), 4,63 (с, 2H), 2,95 (с, 9H), 1,91 (с,	Rt=3,76 мин, m/z=633,4 [M] ⁺

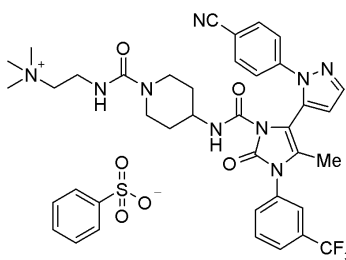
				3H), 1,40 (д, 6H).	
79		См. Пр. 23	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,11 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95-7,83 (м, 6H), 7,65 (д, 2H, J=8,85Гц), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 4H), 6,64 (д, 1H, J=1,76), 4,59 (с, 2H), 2,97 (с, 9H), 1,91 (с, 3H), 1,38 (с, 2H), 1,32-1,18 (м, 1H), 0,82-0,67 (м, 1H).	Rt=3,69 мин, m/z=631,3 [M] ⁺
80		Промежуточное соединение К	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 8,52 (1H, д J=7,1 Гц), 8,10-8,04 (2H, м), 7,94-7,80 (6H, м), 7,65 (2H, д J=8,8 Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 3,57-3,50 (1H, м), 3,48-3,40 (2H, м), 3,36-3,28 (1H, сигнал перекрывается водой), 3,07 (9H, с), 2,16-2,08 (2H, м), 1,94 (3H, с), 1,56-1,10 (8H, м). Алифатические сигналы широкие перекрывающиеся и частично перекрываются сигналом воды.	Rt=3,67 мин, m/z=663,4 [M] ⁺
81		Промежуточное соединение Р	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d6): δ 8,43 (1H, д J=7,7Гц), 8,08 (1H, т J=5,7Гц), 8,01 (1H, с), 7,92-7,80 (6H, м), 7,65 (2H, д J=8,9Гц), 7,61-7,57 (3H, м), 7,34-7,28 (5H, м) (безилат ~1,6 экв.), 6,64 (1H, д J=1,8Гц), 3,89-3,77 (1H, м), 3,49-3,41 (2H, м), 3,36-3,28 (пик перекрывается сигналом воды), 3,06 (9H, с), 2,65-2,55 (1H, м), 2,32-2,10 (2H, м), 1,98-1,85 (4H, м), 1,84-1,74 (1H, м).	Rt=3,60 мин, m/z=635,4 [M] ⁺
82		Промежуточное соединение Q	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d6): δ 8,23 (1H, д J=7,4Гц), 8,02 (1H, с), 7,94-7,78 (6H, м), 7,67 (2H, д J=8,4 Гц), 7,62-7,56 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,8Гц), 4,42 (2H, шир.с), 3,65-3,60 (2H, м), 3,25-3,15 (1H, м), 3,10 (9H, м).	Rt=3,94 мин, m/z=664,4 [M] ⁺

				с), 2,32-2,23 (1H, м), 1,92-1,80 (5H, м), 1,78-1,70 (1H, м), 1,50-1,14 (4H, м), 1,06-0,93 (1H, м).	
83		Промежуточное соединение O	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 8,45 (1H, д J=7,6Гц), 8,08 (1H, т J=5,7Гц), 8,00 (1H, с), 7,93-7,80 (6H, м), 7,65 (2H, д J=8,8Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д J=1,8 Гц), 4,12-4,00 (1H, м), 3,49-3,42 (2H, м), 3,35-3,30 (2H, сигнал перекрывается водой), 3,07 (9H, с), 2,83-2,74 (1H, м), 2,26-2,04 (3H, м), 1,96-1,86 (4H, м).	Rt=3,66 мин, m/z=635,4 [M] ⁺
84		См. Пр. 25	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO): δ 8,43 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96-7,80 (м, 6H), 7,65 (д, 2H, J=7,84Гц), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 3H), 6,64 (д, 1H, J=1,72Гц), 4,44-4,25 (м, 2H),	Rt=3,86 мин, m/z=649,4 [M] ⁺
				3,91 (шир.с, 1H), 3,37 (шир.с, 1H), 3,20 (с, 9H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,88-2,68 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,86 (д, 1H, J=13,33Гц), 1,66 (т, 1H, J=14,32Гц), 1,49-1,19 (м, 2H), 1,00 (с, 3H).	
85		Промежуточное соединение I	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO): δ 9,11 и 9,05 (1H, 2 × д, J=7,1Гц)*, 8,08-8,01 (1H, м), 7,97-7,80 (6H, м), 7,72-7,61 (3H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,65 (1H, с), 4,99-4,88 (1H, м), 4,58 и 4,56 (2H, 2 × с)*, 3,02 и 3,04 (9H, 2 × с)*, 1,94 и 1,92 (3H, 2 × с)*, 1,45 и 1,29, 2 × д, J=7Гц)*.	Rt=3,79 мин, m/z=635,3 [M] ⁺

86		См. Пр. 27	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,50-8,36 (0,5H, м)*, 8,18 (0,5H, д, $J=7,52\text{Гц}$)*, 8,03-7,96 (1H, м), 7,94-7,72 (7H, м), 7,72-7,63 (2H, м), 7,63-7,54 (2H, м), 7,36-7,25 (3H, м), 6,72 (0,4H, д, $J=1,80\text{Гц}$)*, 6,63 (0,6Гц, д, $J=1,75\text{Гц}$)*, 4,08-4,03 (2H, м), 3,63-3,56 (1H, м), 3,21-3,17 (9H, м), 3,03-2,90 (2H, м), 2,04-1,95 (0,6H, м)*, 1,90 (1,4H, с)*, 1,81-1,55 (4H, м), 1,47-1,20 (2H, м), 1,03-0,79 (2H, м).	$R_t=3,85$ мин, $m/z=663$, 5 $[\text{M}]^+$
87		См. Пр. 26	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,38 (1H, д, $J=7,60\text{Гц}$), 8,23 (1H, д, $J=7,42\text{Гц}$), 8,01 (1H, с), 7,94-7,78 (6H, м), 7,66 (2H, д, $J=8,82\text{Гц}$), 7,62-7,56 (2H, м), 7,34-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д, $J=1,75\text{Гц}$), 4,00 (2H, с), 3,58-3,46 (1H, м), 3,18 (10H, с), 1,89 (3H, с), 1,79-1,66 (3H, м), 1,46-1,37 (1H, м), 1,33-0,96 (4H, м).	$R_t=3,84$ мин, $m/z=649$, 3 $[\text{M}]^+$
88		Промежуточное соединение R	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (1H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 7,88-7,78 (3H, м), 7,78-7,66 (4H, м), 7,64-7,56 (3H, м), 7,56-7,49 (1H, м), 7,39-7,31 (3H, м), 6,65 (1H, д, $J=1,5\text{Гц}$), 4,81-4,67 (1H, м), 4,31-4,09 (1H, м), 3,99-3,88 (1H, м), 3,50-3,37 (1H, м), 3,35-3,09 (10H, м), 2,66-2,51 (1H, м), 2,46-2,27 (2H, м), 2,23-2,10 (1H, м), 2,03-1,94 (1H, м), 1,93-1,85 (3H, м), 1,85-1,36 (7H, м), 1,22-0,95 (2H, м).	$R_t=3,80$ мин, $m/z=703$ $[\text{M}]^+$
89		Промежуточное соединение L	Пр. 29	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,89-7,84 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,78-7,66 (4H, м), 7,64-7,56 (3H, м), 7,54-7,51 (1H, м), 7,39-7,32 (3H, м), 6,56 (1H, д, $J=1,6\text{Гц}$), 3,89-3,71 (4H, м), 3,52-3,39 (1H, м),	$R_t=3,85$ мин, $m/z=677$ $[\text{M}]^+$

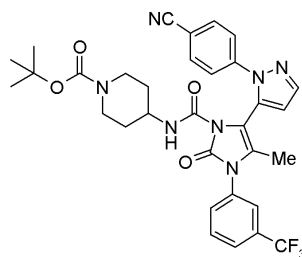
				3,34 (9H, c), 3,13 (3H, c), 2,38 (1H, тт, J=11,7, 6,4 Гц), 2,04-1,96 (1H, м), 1,91-1,79 (4H, м), 1,75-1,66 (2H, м), 1,52-1,39 (2H, м), 1,26-1,01 (2H, м).	
90		Промежуточное соединение S	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,15 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,88-7,82 (2H, м), 7,80 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,77-7,66 (3H, м), 7,65-7,62 (1H, м), 7,62-7,52 (3H, м), 7,40-7,35 (3H, м), 6,54 (1H, д, J=1,9 Гц), 4,21-4,11 (1H, м), 4,05-3,93 (2H, м), 3,51 (3H, м), 3,37-3,24 (3H, м), 3,19-3,11 (3H, c), 2,23-2,09 (2H, м), 2,04-1,90 (3H, м), 1,89-1,83 (3H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,70-1,53 (4H, м), 1,42-1,28 (2H, м), 0,87-0,63 (2H, м).	Rt=3,79 мин, m/z=689 [M] ⁺
91		См. Пр. 28	Пр. 29	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): δ 9,01 (1H, тд, J=6,47, 56,69 Гц), 8,03 (1H, д, J=7,69 Гц), 7,97-7,78 (6H, м), 7,72-7,63 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,67-6,62 (2H, м), 4,58-4,26 (2H, м), 3,56-3,36 (4H, м), 3,19-3,01 (6H, м), 2,84 (2H, д, J=9,09 Гц), 2,76 (1H, д, J=14,75 Гц), 2,27-1,99 (2H, м), 1,94 (2H, д, J=7,62 Гц), 1,88 (1H, д, J=5,27 Гц), 1,67-1,44 (2H, м), 1,12 (1,5H, д, J=6,63 Гц)*, 0,83 (1,5H, т, J=6,84 Гц)*.	Rt=3,65 мин, m/z=649, 3 [M] ⁺

Пример 92



{2-[(4-{5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбонил]амино} этил} триметиламмоний бензолсульфонат.

Промежуточное соединение 92A

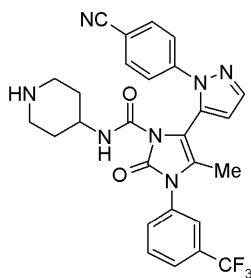


трет-бутиловый эфир 4-{5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбонил]амино} трет-бутиловый эфир 4-амино-1-ВМС-пиперидина.

Промежуточное соединение 92A синтезировали из 4-амино-1-ВМС-пиперидина способом примера 1 с выходом 85%.

ЖХМС (метод U2) R_t=2,03 мин, m/z=658,4 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 92В

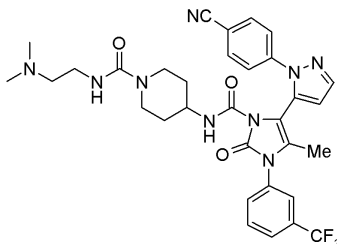


пиперидин-4-иламид 5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 92А (525 мг, 0,83 ммоль) перемешивали в DCM (6 мл) с TFA (1,5 мл) и водой (50 мг) в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли дополнительным количеством DCM и промывали водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством DCM и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением промежуточного соединения 92В в виде бледно-желтого пенистого вещества (466 мг).

ЖХМС (метод U2) $R_t=1,30$ мин, $m/z=536,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 92С



(2-диметиламиноэтил)амид 4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты.

1,1'-Карбонилдиимидазол (73,5 мг, 0,45 ммоль) перемешивали в безводном THF (1,5 мл) при добавлении N,N-диметилендиамин (35 мг, 0,40 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор промежуточного соединения 92В (175 мг, 0,33 ммоль) в безводном THF (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч и растворитель выпаривали и концентрат распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Очищали при помощи ТФЭ на диоксиде кремния (5 г), элюируя при помощи 5% MeOH в DCM с добавкой 2М метанольного раствора аммиака (1, 2, 3 и 4%), добавляемого поэтапно, с получением промежуточного соединения 92С (121 мг, 57%).

ЖХМС (метод 7) $R_t=2,41$ мин, $m/z=650,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

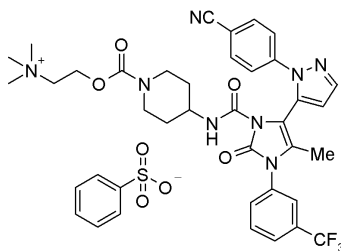
{2-[4-{[5-[2-(4-Цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}пиперидин-1-карбонил]амино}этил}триметиламмоний бензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 92С с использованием способа, описанного в примере 29.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,30 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 8,01 (1H, шир.с), 7,93-7,88 (3H, м), 7,88-7,79 (3H, м), 7,69-7,64 (2H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,82 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 3,63 (2H, шир.т, $J=15$ Гц), 3,48-3,36 (3H, м), 3,35-3,29 (2H, м, частично перекрывается водой), 3,07 (9H, с), 2,82 (2H, шир.т, $J=11,4$ Гц), 1,91 (3H, с), 1,67-1,56 (1H, м), 1,42-1,32 (1H, м), 1,28-1,15 (1H, м), 1,07-0,93 (1H, м).

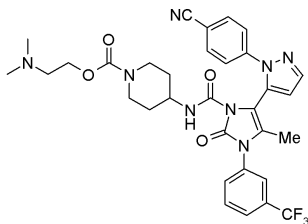
ЖХМС (метод 3) $R_t=3,74$ мин, $m/z=665,3$ $[\text{M}]^+$.

Пример 93



[2-(4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}пиперидин-1-карбонил)оксиэтил]триметиламмоний бензолсульфонат.

Промежуточное соединение 93А



2-диметиламиноэтиловый эфир 4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 93А синтезировали таким же способом, как способ получения промежуточного соединения 92С, с использованием N,N-диметилаэаноламина. Смесь 1,1'-карбонил-диимидазола (21 мг, 0,13 ммоль) и N,N-диметилаэаноламина (10 мг, 0,11 ммоль) перемешивали в течение 1 ч перед добавлением промежуточного соединения 92В (50 мг, 0,093 ммоль). Очистка при помощи ТФЭ на диоксиде кремния (5 г) с использованием для элюирования 5% и 10% MeOH в DCM давала промежуточное соединение 93А (25 мг, 42%).

ЖХМС (метод U2) $R_t=1,38$ мин, $m/z=651,4$ $[M+H]^+$.

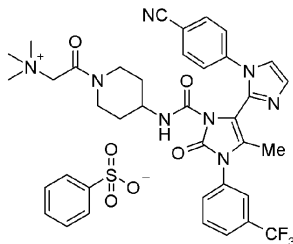
[2-(4-{[5-[2-(4-Цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидро-имидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбонил)оксиэтил]триметиламмоний бензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 93А с использованием способа, описанного в примере 29.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): δ 8,33 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 8,02 (1H, с), 7,95-7,88 (3H, м), 7,88-7,80 (3H, м), 7,66 (2H, м), 7,62-7,59 (2H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 6,64 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 4,41 (2H, с), 3,74-3,56 (4H, м), 3,53-3,41 (1H, м), 3,10 (9H, с), 2,96 (2H, шир.с), 1,92 (3H, с), 1,74-1,58 (1H, м), 1,46-1,19 (2H, м), 1,13-0,97 (1H, м).

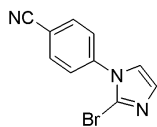
ЖХМС (метод 3) $R_t=3,71$ мин, $m/z=664,3$ $[M]^+$.

Пример 94



[2-(4-{[1-(4-цианофенил)-5'-метил-2'-оксо-1'-3-(трифторметил-фенил)-1',2'-дигидро-1Н-[2,4']биимидазолил-3'-карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]триметиламмоний бензолсульфонат.

Промежуточное соединение 94А

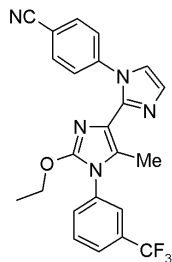


4-(2-бром-имидазол-1-ил)бензонитрил.

4-Имидазол-1-ил-бензонитрил (5,0 г, 29,6 ммоль) растворяли в диоксане и добавляли N-бромсукцинимид (5,26 г, 29,6 ммоль). Раствор нагревали при 60°C в течение 2 ч. Раствор сливали с смолистого остатка и упаривали с получением желтого твердого вещества. Это вещество растирали в порошок с EtOAc с получением кремообразного твердого вещества, которое затем очищали хроматографией с использованием EtOAc в качестве элюента, с получением промежуточного соединения 11 (0,79 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС (метод 1) $R_t=2,44$ мин, m/z 248 и 250 (Br изотопы)

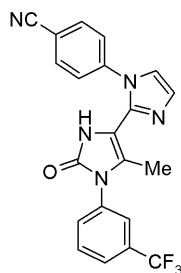
Промежуточное соединение 94В



4-[2'-этокси-5'-метил-1'-(3-трифторметил-фенил)-1H-[2,4']биимидазолил-1-ил]бензонитрил.

2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (19 мг, 0,04 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладий(II) дихлорид (15,7 мг, 0,02 ммоль), тетрагидроксидибор (270 мг, 3 ммоль) и ацетат калия (294 мг, 3 ммоль) смешивали в заполненном азотом сосуде. Добавляли раствор 4-бром-2-этокси-5-метил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-имидазола (промежуточное соединение А4, 349 мг, 1 ммоль) в IMS (10 мл) и раствор нагревали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли раствор K₂CO₃ (1,8М, 1,66 мл) с последующим добавлением суспензии 4-(2-бром-имидазол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 94А, 248 мг, 1 ммоль) в THF. Нагревание продолжали в течение ночи при 80°C. После охлаждения смесь фильтровали через целит, промывая при помощи EtOAc, и упаривали досуха. Остаток экстрагировали в EtOAc, декантировали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-100% EtOAc-циклогексан. Третьим элюируемым компонентом было указанное в заголовке соединение (91 мг, 21%). ЖХМС (метод 2) R_t=2,73 мин, m/z 438,3.

Промежуточное соединение 94С



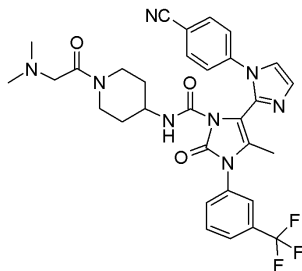
4-[5'-метил-2'-оксо-1'-(3-трифторметил-фенил)-2',3'-дигидро-1H-[2,4']биимидазолил-1-ил]бензонитрил.

4-[2'-Этокси-5'-метил-1'-(3-трифторметил-фенил)-1H-[2,4']биимидазолил-1-ил]бензонитрил (промежуточное соединение 94В, 170 мг, 0,39 ммоль), ацетон (5 мл) и 1М HCl (3 мл) нагревали вместе при 60°C в течение 3,5 ч. Добавляли концентрированную HCl (0,5 мл) и нагревание продолжали в течение ночи. Смесь охлаждали и большую часть ацетона удаляли путем выпаривания. Раствор подщелачивали водным раствором NaHCO₃ и белое твердое вещество, представляющее собой указанное в заголовке соединение, отфильтровывали и сушили при 50°C. Выход 150 мг (94%).

ЖХМС (метод 3): R_t=3,61 мин, m/z 410,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 10,47 (1H, с), 8,05-7,99 (2H, м), 7,79-7,73 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,68-7,63 (1H, м), 7,63-7,58 (2H, м), 7,28 (1H, д, J=1,4 Гц), 1,70 (3H, с).

Промежуточное соединение 94D



[1-(2-диметиламиноацетил)-пиперидин-4-ил]амид 1-(4-цианофенил)-5'-метил-2'-оксо-1'-(3-трифторметил-фенил)-1',2'-дигидро-1H-[2,4']биимидазолил-3'-карбоновой кислоты.

К промежуточному соединению 94С (50 мг, 0,122 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (25 мг, 0,244 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформат (30 мг, 0,146 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-диметиламиноэтанон (45 мг, 0,244 ммоль) в DCM (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь распределяли между DCM и 10% раствором K₂CO₃, водную фазу экстрагировали ×2 дополнительным количеством DCM и объединенные экстракты сушили (MgSO₄) и упаривали.

ЖХМС (метод U2) R_t=0,99 мин, m/z=621 [M+H]⁺. Продукт использовали без очистки на следующей стадии.

[2-(4-{[1-(4-Цианофенил)-5'-метил-2'-оксо-1'-(3-трифторметил-фенил)-1',2'-дигидро-1H-[2,4']биимидазолил-3'-карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]триметиламмоний бензолсульфонат.

Неочищенное промежуточное соединение 94D (0,12 ммоль) перемешивали с метилбензолсульфонатом (23 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,5 мл) при 20°C в течение ночи. Продукт очищали при помощи ВЭЖХ (С18, 0% до 50% ацетонитрила/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты. Подходящие фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 8,49 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=7,25 Гц), 7,98 (1H, с), 7,96 (2H, д, J=8,75 Гц), 7,91-7,86 (1H, м), 7,86-7,77 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=1,42 Гц), 7,61-7,57 (1H, м), 7,55 (2H, д, J=8,72 Гц),

7,21 (1H, д, J=1,41 Гц), 4,43 (2H, с), 4,07-3,94 (1H, м), 3,65-3,45 (2H, м), 3,21 (9H, с), 3,15-3,00 (2H, м), 2,94-2,82 (1H, м), 1,90 (3H, с), 1,65 (2H, шир.с), 1,44-1,03 (3H, м).

ЖХМС (метод 3) $R_t=3,16$ мин, $m/z=635,3$ $[M]^+$.

Биологический анализ.

Соединения по настоящему изобретению испытывали на эффективность в анализе активности фермента эластазы нейтрофилов человека (HNE).

HNE ферментный анализ.

Анализы осуществляли в 96-луночных планшетах в общем объеме анализа 100 мкл. Конечная концентрация фермента эластазы (эластаза лейкоцитов человека, Sigma E8140) была 0,00072 Ед./мл. Пептидный субстрат (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem #324740) использовали при конечной концентрации 100 мкМ. Конечная концентрация DMSO была 1% в аналитическом буфере (0,05M Tris.HCl, 0,1M NaCl, 0,1M CaCl₂, 0,0005% Brj-35, pH 7,5). Ферментативную реакцию начинали путем добавления фермента и инкубировали при 25°C в течение 30 мин. После инкубации реакцию останавливали путем добавления соевого ингибитора трипсина (Sigma T9003) при конечной концентрации 50 мкг/лунка. Флуоресценцию измеряли с использованием планшет-ридера Molecular Devices для определения флуоресценции с использованием длины волны возбуждения 380 нм и длины волны эмиссии 460 нм.

Анализировали концентрацию-ответ для каждого соединения и эффект соединения в каждом эксперименте выражали в виде процента ингибирования флуоресценции фермента от контроля. Строили кривые доза-ответ и определяли активность соединения (IC₅₀). Соединения испытывали по меньшей мере в двух отдельных экспериментах. IC₅₀ значения для испытываемых репрезентативных примеров настоящего изобретения показаны в таблице.

Пример	Ингибирование HNE
1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 49, 50, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	++++
2, 33, 45, 46, 48, 52, 53, 54, 55, 59, 80	+++

В таблице выше ингибирование HNE фермента (IC₅₀ значения) показано следующим образом:

1-10 нМ '+++'; <1 нМ '++++'.

LPS/fMLP модель.

Самцов крыс Sprague-Dawley слегка анестезировали и вводили носитель (например 0,2% Tween 80 в солевом растворе для исследований с использованием жидкой лекарственной формы или лактоза для исследований с использованием формы сухого порошка) или соединение, интратрахеально (и.т.), в желаемое время предварительного дозирования (до введения fMLP, например, за 1 ч, 12 ч или 24 ч).

За 4 ч до введения fMLP животных слегка анестезировали и вводили LPS (например, 0,5 мл/кг раствора 20 мкг/мл в PBS) и.т. путем.

За 30-40 мин до введения fMLP животных окончательно анестезировали уретаном. Животных помещали на подогревающий мат и анестезию поддерживали до тех пор, пока животных не умерщвляли для определения BAL.

Через 4 ч после LPS-стимуляции крысам вводили fMLP (например, 0,5 мл/кг раствора 0,6 мг/мл в PBS) и.т. путем.

Животных умерщвляли через 1 ч после введения fMLP, трахеи канюлировали и собирали BALF. Анализ активности эластазы осуществляли для определения уровня эластазы, присутствующей в BALF.

HNE модель.

Самцов крыс Sprague-Dawley слегка анестезировали и вводили носитель (например 0,2% Tween 80 в солевом растворе для исследований с использованием жидкой лекарственной формы или лактоза для исследований с использованием формы сухого порошка) или соединение, и.т.

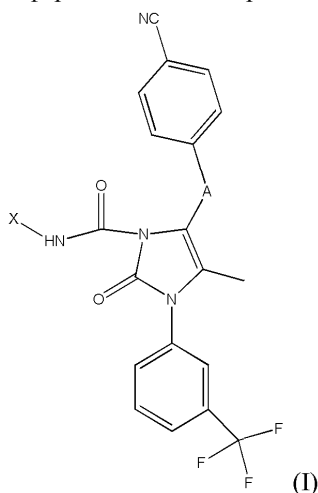
За 30-40 мин до введения HNE животных окончательно анестезировали уретаном. Животных помещали на подогревающий мат и анестезию поддерживали до тех пор, пока животных не умерщвляли для определения BAL.

Через 3 ч после введения соединения/носителя животным вводили PBS в качестве контроля или HNE (например, 0,1 мл 1000Ед./мл раствора в PBS) и.т. путем.

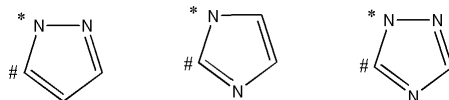
Животных умерщвляли через 1 ч после введения iHNE, трахеи канюлировали и собирали BALF. Аккумуляцию эритроцитов в BALF оценивали спектрофотометрически как показатель содержания гемоглобина в BALF.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

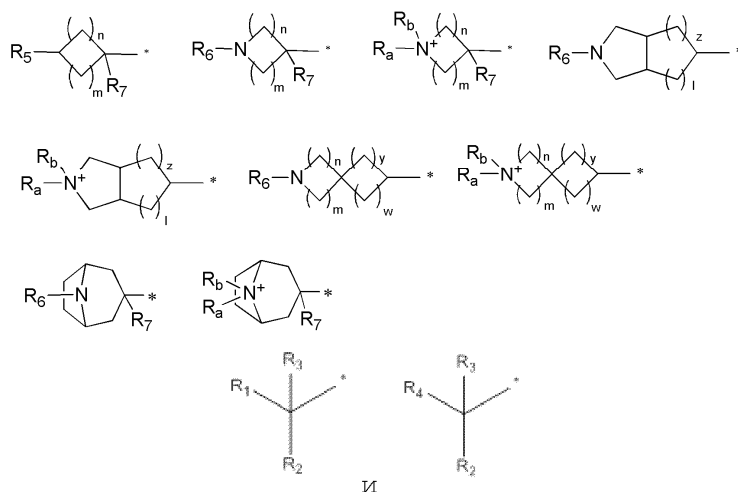


где А выбран из группы, состоящей из

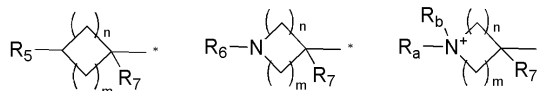


где атом азота, помеченный звездочкой *, связан с 4-цианогруппой, и атом углерода, помеченный #, связан с атомом углерода 2-оксо-2,3-дигидроимидазольного кольца;

X выбран из группы, состоящей из



R₁ выбран из группы, состоящей из



n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

m имеет значение 0 или представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

t имеет значение 0 или представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

y представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

w представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

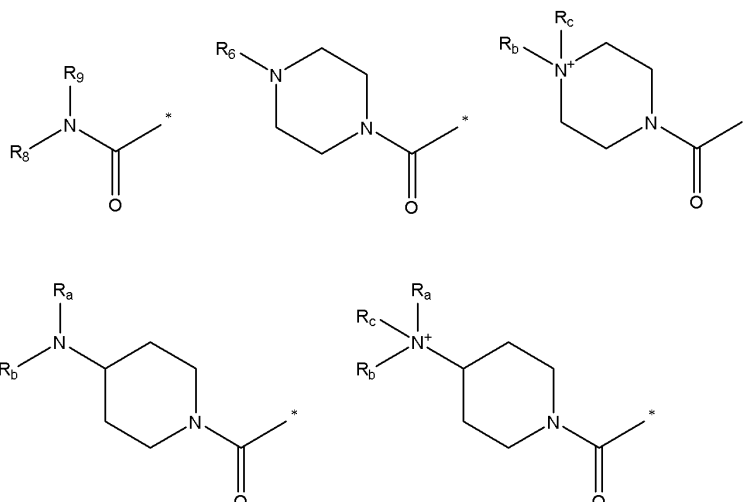
z имеет значение 0 или 1;

l имеет значение 0 или 1;

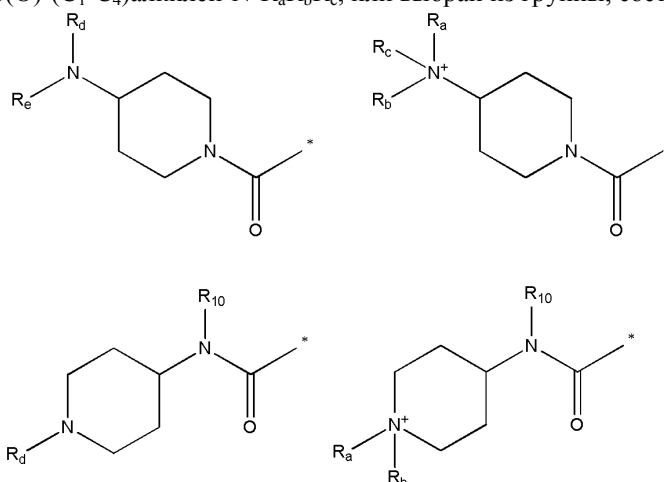
R₂ представляет собой -H или линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил;

R₃ представляет собой линейный или разветвленный -(C₁-C₄)алкил, или R₂ и R₃ могут вместе образовывать циклоалкил;

R₄ выбран из группы, состоящей из -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и гетероарила, где любой из -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -арил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e, -гетероарил-ен-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и гетероарила необязательно замещен одной или несколькими -(C₁-C₄)алкильными группами, или R₄ выбран из группы, состоящей из



R_5 выбран из группы, состоящей из арил-(C_1 - C_4)алкиленокси-, линейного или разветвленного (C_1 - C_4)алкил-OC(O)-NH-, $-(CH_2)_t-N^+R_aR_bR_c$, $-C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, $-(CH_2)_tNHC(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-(CH_2)_tNHC(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, или выбран из группы, состоящей из



R_6 выбран из группы, состоящей из арил-(C_1 - C_4)алкилен-OCO-, $CF_3C(O)-$, арил-(C_1 - C_4)алкилена, линейного или разветвленного (C_1 - C_4)алкил-OC(O)-, $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, $-C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$;

R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_c выбран из $-(C_1-C_4)$ алкила, арил-(C_1 - C_4)алкилена и гетероарил-(C_1 - C_4)алкилена, где указанный гетероарил-(C_1 - C_4)алкилен необязательно замещен одной или несколькими $-(C_1-C_4)$ алкильными группами;

R_d представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_e представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_7 представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_8 представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_9 выбран из группы, состоящей из гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-(C_1 - C_4)алкилен-, (C_1 - C_4)алкилен- NR_dR_e и (C_1 - C_4)алкилен- $N^+R_aR_bR_c$;

R_{10} представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

где любой из таких гетероциклоалкила, арила, гетероарила и арил-(C_1 - C_4)алкилена необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила и OR_7 , и где атом азота в гетероциклоалкильной и гетероарильной группах может быть кватернизирован; и

где термин "арил" означает фенил;

термин "арилен" относится к двухвалентному арильному радикалу, определенному выше;

термин "гетероарил" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам с 5-11 кольцевыми атомами, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которых по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из N, NH, S или O;

термин "гетероарилен" относится к двухвалентному гетероарильному радикалу, определенному выше;

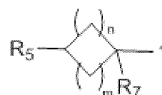
термин "циклоалкил" означает группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила и адамантила;

термин "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим циклоалкильным группам, определённым выше, в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из N, NH, S или O.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой



X представляет собой



n имеет значение 2 или 3;

m имеет значение 0 или 2;

R₇ представляет собой -H;

R₅ выбран из арил-(C₁-C₄)алкиленокси-, линейного или разветвленного (C₁-C₄)алкил-OC(O)-NH, C(O)O(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, -(CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-NR_dR_e-, -(CH₂)_tNHC(O)-(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c и -C(O)N(R₁₀)(C₁-C₄)алкилен-N⁺R_aR_bR_c-, где

t имеет значение 0 или 1,

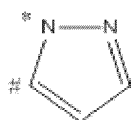
R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил,

R_c выбран из -(C₁-C₄)алкила, гетероарил-(C₁-C₄)алкилена и арил-(C₁-C₄)алкилена,

R_d и R_e независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил,

R₁₀ представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил.

3. Соединение по п.1, где А представляет собой



X представляет собой



n имеет значение 1 или 2;

m имеет значение 1 или 2;

R₇ представляет собой -H;

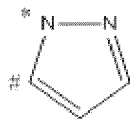
R₅ представляет собой -(CH₂)_t-N⁺R_aR_bR_c-, где

t имеет значение 0 или 1,

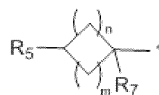
R_a и R_b независимо представляют собой -(C₁-C₄)алкил,

R_c выбран из -(C₁-C₄)алкила, гетероарил-(C₁-C₄)алкилена и арил-(C₁-C₄)алкилена.

4. Соединение по п.1, где А представляет собой



X представляет собой

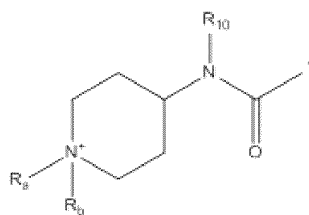


n имеет значение 2;

m имеет значение 2;

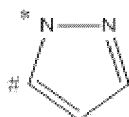
R₇ представляет собой -H;

R₅ представляет собой

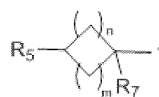


R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_{10} представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_4)$ алкил.

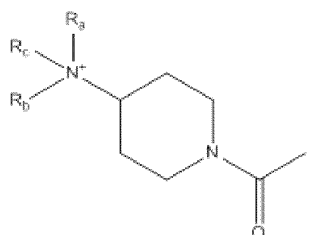
5. Соединение по п.1, где А представляет собой



Х представляет собой

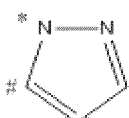


n имеет значение 2;
 m имеет значение 2;
 R_7 представляет собой $-H$;
 R_5 представляет собой

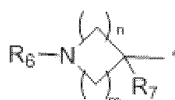


R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_c представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил.

6. Соединение по п.1, где А представляет собой

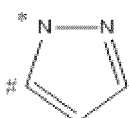


Х представляет собой

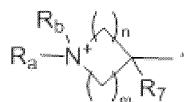


n имеет значение 2;
 m имеет значение 2;
 R_7 представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_6 выбран из арил- (C_1-C_4) алкилен- $OCO-$, $CF_3C(O)-$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_dR_e , $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, $-C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$ и $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкилен- $N^+R_aR_bR_c$, где
 R_d представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_e представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_a представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_b представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_c представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил;
 R_{10} представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_4)$ алкил.

7. Соединение по п.1, где А представляет собой



Х представляет собой



n имеет значение 1 или 2;

m имеет значение 2;

R_7 представляет собой -H или $-(C_1-C_4)$ алкил;

R_a и R_b независимо представляют собой $-(C_1-C_4)$ алкил.

8. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из
 - транс-(4-диметиламинометил-циклогексил)амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - ((1S,2S)-2-бензилоксициклопентил)амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - бензилового эфира 4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(2,2,2-трифтор-ацетил)пиперидин-4-ил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - ((S)-1-пиридин-4-ил-этил)амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - ((R)-1-пиридин-4-ил-этил)амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - трет-бутилового эфира (транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексил)карбаминовой кислоты;
 - (транс-4-диметиламиноциклогексил)амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - трет-бутилового эфира (3aS,5R,6aR)-5-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} гексагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-метил-2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - трет-бутилового эфира (3aR,5S,6aS)-5-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} гексагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-(1-метил-пиперидин-4-илкарбамоил)этил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-(4-диметиламинометил-фенил)этил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(3-диметиламинопропионил)пиперидин-4-ил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)этил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(2-диметиламиноацетил)пиперидин-4-ил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - {(S)-1-[метил-(1-метил-пиперидин-4-илметил)карбамоил]этил}амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [(S)-2-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксоэтил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - {(S)-1-[(2-диметиламиноэтил)метил-карбамоил]этил}амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-2-метил-пропил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [(S)-1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)пропил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)циклопропил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(5-диметиламинометил-оксазол-2-ил)-1-метил-этил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [1-(2-диметиламиноацетил)-4-метил-пиперидин-4-ил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - [транс-4-(2-диметиламиноацетиламино)циклогексил]амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбоновой кислоты;
 - {транс-4-[(2-диметиламиноацетиламино)метил]циклогексил}амида 5-[2-(4-цианофенил)-2Н-

[illegible]

2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклобутанкарбонил)амино]этил} триметиламмоний бензолсульфоната;

[2-(4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}-4-метил-пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]триметиламмоний бензолсульфоната;

±[2-(1-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино}этил)тиазол-4-илметил]триметиламмоний бензолсульфоната;

{[(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексилметил)карбамоил]метил} триметиламмоний бензолсульфоната;

[(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексилкарбамоил)метил]триметиламмоний бензолсульфоната;

[1-(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил]триметиламмоний бензолсульфоната;

{2-[(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексанкарбонил)метил-амино]этил} триметиламмоний бензолсульфоната;

4-[(транс-4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} циклогексанкарбонил)амино]-1,1-диметил-пиперидиний бензолсульфоната;

4-[(S)-2-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пропионил)метил-амино]-1,1-диметил-пиперидиний бензолсульфоната;

{2-[(4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбонил)амино]этил} триметиламмоний бензолсульфоната;

[2-(4-{[5-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-4-метил-2-оксо-3-(3-трифторметил-фенил)-2,3-дигидроимидазол-1-карбонил]амино} пиперидин-1-карбонил)оксиэтил]триметиламмоний бензолсульфоната;

[2-(4-{[1-(4-цианофенил)-5'-метил-2'-оксо-1'-(3-трифторметил-фенил)-1',2'-дигидро-1Н-[2,4']биимидазол-3'-карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]триметиламмоний бензолсульфоната.

9. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена эластаза нейтрофилов человека (HNE), включающая соединение по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, которая адаптирована для перорального введения или введения пульмональным путем.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 для лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена HNE.

12. Применение по п.11, где заболевание или состояние представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), эмфизему легких, индуцированную курением эмфизему или кистозный фиброз.

13. Применение по п.11, где заболевание или состояние представляет собой астму, ринит, псориаз, атопический дерматит, неатопический дерматит, болезнь Крона, язвенный колит или воспалительное заболевание кишечника.

14. Способ лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена HNE, включающий введение субъекту, страдающему таким заболеванием, эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2