

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991616 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.28(22) Дата подачи заявки  
2016.02.12

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 11/14 (2006.01)

(54) 1-(ГЕТ)АРИЛСУЛЬФОНИЛ-(ПИРРОЛИДИН ИЛИ ПИПЕРИДИН)-2-  
КАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ  
АНТАГОНИСТОВ TRPA1

(31) PCT/CN2015/073102; PCT/  
CN2015/076318; PCT/CN2016/071061

(32) 2015.02.15; 2015.04.10; 2016.01.15

(33) CN

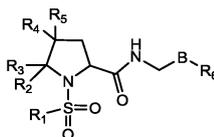
(62) 201791836; 2016.02.12

(71) Заявитель:  
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CN)

(72) Изобретатель:  
Эстрада Энтони, Вольграф Мэтью,  
Чэнь Хуэйфэнь, Колесников  
Александр, Виллемур Элизия, Верма  
Вишаль, Ванг Лан, Шор Даниэль,  
До Стивен (US), Юень По-Вай, Ху  
Байхуа, У Гошэн, Лин Синюй, Лу  
Айцзюнь (CN)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(57) Данное изобретение касается соединений формулы I



I,

и их солей и других соединений формул II-IX, раскрытых в данном документе. Кроме того, данное изобретение относится к способам производства и способам применения соединений формул I-IX, а также фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. Соединения могут быть использованы для лечения заболеваний и состояний, опосредованных TRPA1, таких как боль или астма.

A1

201991616

201991616

A1

1-(ГЕТ)АРИЛСУЛЬФОНИЛ-(ПИРРОЛИДИН ИЛИ ПИПЕРИДИН)-2-  
КАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ  
АНТАГОНИСТОВ TRPA1

[000] Настоящая заявка выделена из заявки № 201791836 на выдачу  
5 Евразийского патента на изобретение, поданной 12.02.2016 г., с испрашиванием  
приоритета по дате подачи заявок PCT/CN2015/073102, поданной 15.02.2015 г.,  
PCT/CN2015/076318, поданной 10.04.2015 г. и PCT/CN2016/071061, поданной  
15.01.2016 г.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

10 [001] Данная заявка испрашивает преимущества международной заявки №  
PCT/CN2015/073102, поданной 15 февраля 2015 года, международной заявки №  
PCT/CN2015/076318, поданной 10 апреля 2015 года, и международной заявки №  
PCT/CN2016/071061, поданной 15 января 2016 года, каждая из которых включена в  
данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

15

Область изобретения

[002] Данное изобретение относится к замещенным сульфонамидным  
соединениям, их производству, их фармацевтическим композициям и их  
применению в качестве антагонистов канала с транзиторным рецепторным  
20 потенциалом (TRP).

Уровень техники

[003] Каналы TRP представляют собой класс ионных каналов,  
обнаруженных на плазматической мембране различных типов клеток человека (и  
25 других животных). Существует по меньшей мере 28 известных человеческих  
каналов TRP, которые разбиты на несколько семейств или групп на основании  
гомологии их последовательности и функции. TRPA1 является неселективным  
каналом для катионов, который модулирует мембранный потенциал через поток  
натрия, калия и кальция. Было показано, что TRPA1 высоко экспрессируется в  
30 человеческих ганглиозных нейронах дорсального корешка и в периферических  
чувствительных нервах. У людей TRPA1 активируется рядом  
реакционноспособных соединений, таких как акролеин, аллилизотиоцианат, озон, а  
также нереакционноспособных соединений, таких как никотин и ментол, и  
считается, что он действует как "хемосенсор".

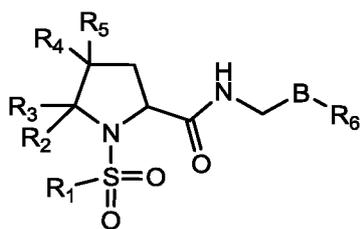
35

[004] Многие из известных агонистов TRPA1 являются раздражителями, которые вызывают боль, раздражение и нейрогенное воспаление у людей и животных. Поэтому можно ожидать, что антагонисты TRPA1 или агенты, которые блокируют биологическое действие активаторов канала TRPA1, могут быть использованы в лечении таких заболеваний, как астма и ее обострения, хронический кашель и связанные с ним заболевания, а также могут быть использованы для лечения острой и хронической боли. Недавно также было показано, что продукты повреждения тканей и окислительного стресса, например, 4-гидроксиноненал и родственные соединения, активируют канал TRPA1. Эти данные дают дополнительное обоснование полезности низкомолекулярных антагонистов TRPA1 в лечении заболеваний, связанных с повреждением тканей, окислительным стрессом и сокращением гладких мышц бронхов, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), профессиональная астма и индуцированное вирусом воспаление легких. Более того, недавно полученные данные показали корреляцию активации каналов TRPA1 с повышенным восприятием боли (Kosugi et al., *J.Neurosci* 27, (2007) 4443-4451; Kremayer et al., *Neuron* 66 (2010) 671-680; Wei et al., *Боль* 152 (2011) 582-591); Wei et al., *Neurosci Lett* 479 (2010) 253-256)), давая дополнительное обоснование полезности низкомолекулярных ингибиторов TRPA1 в лечении болевых нарушений.

20

#### Краткое описание изобретения

[005] Данное изобретение предлагает соединения согласно данному изобретению, одним из которых является соединение формулы I:



25

I

где:

B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

30

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

5  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая  
10 из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или  
15 гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил; где  $(C_1-C_6)$ алкил, возможно, замещен  $O(C_1-C_6)$ алкилом;

20  $R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

25 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой,  
30 независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

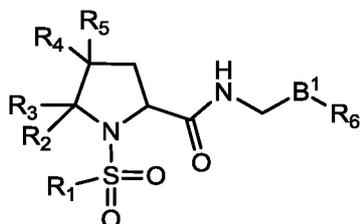
$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  
35  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно,

замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

5 [006] Данное изобретение также предлагает соединение формулы II:



II

где:

10 B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

20 R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

25 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

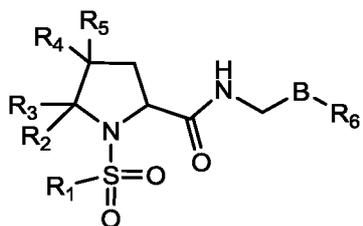
30 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

или его соль.

[007] Данное изобретение также предлагает соединение формулы III:



10

III,

где:

$B$  представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил; где  $(C_1-C_6)$ алкил, возможно, замещен  $O(C_1-C_6)$ алкилом;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

5  $R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

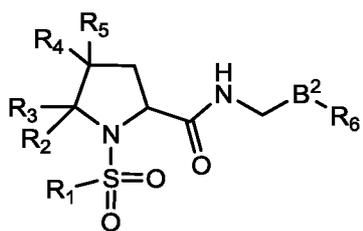
10  $R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

15  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-$   
20  $C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

или его соль.

[008] Данное изобретение также предлагает соединение формулы IV:



25 IV,

где:

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  
30  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной

группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

5 R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

10 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

15

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

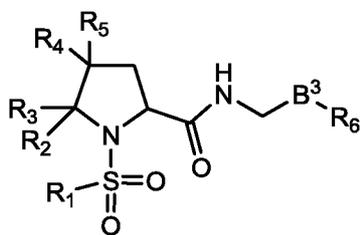
20

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

25

или его соль.

[009] Данное изобретение также предлагает соединение формулы V:



V,

где:

30

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной

группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

5 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

15 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

20 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

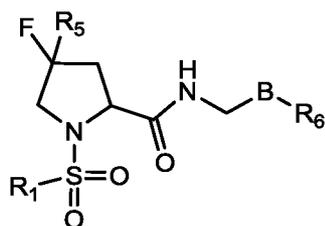
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

30 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

35 [010] Данное изобретение также предлагает соединение формулы VI:



VI,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

5 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

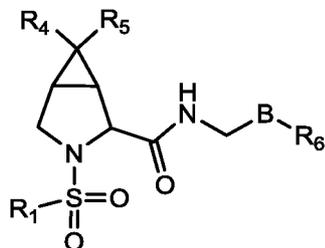
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем

одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

[011] Данное изобретение также предлагает соединение формулы VII:



5

VII,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

10 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

25 R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбраны среди следующих: H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

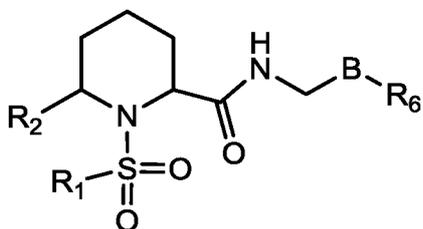
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой,  
30

независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

- 5 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- 10 или его соль.

[012] Данное изобретение также предлагает соединение формулы VIII:



VIII,

где:

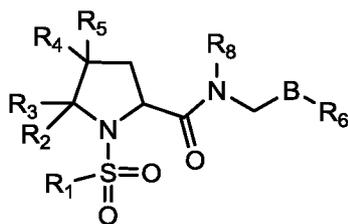
- 15 B<sup>2</sup> представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;
- B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- 20 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической
- 25 групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной
- 30 группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- R<sup>2</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

$R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или его соль.

[013] Данное изобретение также предлагает соединение формулы IX:



IX,

где:

$B$  представляет собой  $B^1$ ,  $B^2$  или  $B^3$ ;

$B^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный

гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  
 5 CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

10 R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

15 R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

20 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

25 R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

30 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>8</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>; C(=O)OCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>; C(=O)OCH<sub>2</sub>OC(=O)CHCHC(=O)OH; или C(=O)OCH<sub>2</sub>OC(=O)CHCHC(=O)ONa;

или его соль.

[014] Данное изобретение также предлагает фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, способы применения указанных соединений и способы получения указанных соединений.

Подробное описание изобретения

5 [015] Определения

[016] Если не указано иное, то следующие конкретные термины и фразы, используемые в описании и формуле изобретения, определяются следующим образом:

10 [017] Термин "группировка" относится к атому или группе химически связанных атомов, которые присоединены к другому атому или молекуле одной или более чем одной химической связью, тем самым, формируя часть молекулы. Например, переменные  $R^1$ - $R^5$  в формуле I относятся к группировкам, которые прикреплены ковалентной связью к основной структуре формулы I.

15 [018] В отношении конкретной группировки с одним или более чем одним атомом водорода термин "замещенный" относится к тому факту, что по меньшей мере один из атомов водорода этой группировки заменен другим заместителем или группировкой. Например, термин "низший алкил, замещенный галогеном" относится к тому факту, что один или более чем одним атомом водорода низшего алкила (который определен ниже) заменяется одним или более чем одним атомом галогена (например, трифторметил, дифторметил, фторметил, хлорметил и т.д.).

20 [019] Термин "алкил" относится к алифатической насыщенной углеводородной группировке с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода. В конкретных воплощениях алкил содержит от 1 до 10 атомов углерода. В конкретных воплощениях алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода.

25 [020] Термин "алкокси" обозначает группу формулы  $-O-R'$ , где  $R'$  представляет собой алкильную группу. Примеры алкокси-группировок включают метокси, этокси, изопропокси и трет-бутокси.

30 [021] Термин "арил" обозначает циклическую ароматическую углеводородную группировку, имеющую моно-, би- или трициклическое ароматическое кольцо из 6-16 кольцевых атомов углерода. Арильная группа, возможно, может быть замещена, как определено в данном документе. Примеры арильных группировок включают, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, фенантрин, флуоренил, инденил, пенталенил, азуленил и т.п. Термин "арил" также

35 включает частично гидрогенированные производные циклической ароматической углеводородной группировки при условии, что по меньшей мере одно кольцо

циклической ароматической углеводородной группировки является ароматическим, при этом каждое, возможно, может быть замещено. В одном воплощении арил содержит от 6 до 14 кольцевых атомов углерода (т.е. (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил). В другом воплощении арил содержит от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил)

[022] Термин “гетероарил” обозначает ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 12 кольцевых атомов, включая 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных среди N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Примеры гетероарильных группировок включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пирозинил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил или хиноксалинил.

[023] Термины “гало”, “галоген” или “галид”, которые могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемо, относятся к заместителю фтору, хлору, бромю или йоду.

[024] Термин “галогеналкил” обозначает алкил-группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкил-группы был заменен одинаковыми или различными атомами галогена, в частности, атомами фтора. Примеры галоалкила включают монофтор-, дифтор- или трифтор-метил, -этил или -пропил, например 3,3,3-трифторпропил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, фторметил или трифторметил.

[025] Термин “циклоалкил” обозначает насыщенную или частично ненасыщенную карбоциклическую группировку, содержащую моно- или бициклические (включая мостиковые бициклические) кольца и от 3 до 10 атомов углерода в кольце. Циклоалкильная группировка, возможно, может быть замещена одним или более чем одним заместителем. В конкретных воплощениях циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода (т.е. (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил). В других конкретных воплощениях циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода (т.е. (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил). Примеры циклоалкильной группировки включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, а также их частично ненасыщенные (циклоалкенильные) производные

(например, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил). Циклоалкильная группировка может быть присоединена в формате "спироциклоалкила", таком как



[026] Термины “гетероцикл” или “гетероциклил” относятся к 4, 5, 6 и 7-членной моноциклической или 7, 8, 9 и 10-членной бициклической (включая мостиковую бициклическую) гетероциклической группировке, которая является насыщенный или частично ненасыщенной и содержит в кольце один или более чем один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный среди кислорода, азота и серы, при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. В конкретных воплощениях гетероцикл или гетероциклил относится к 4-, 5-, 6- или 7-членному гетероциклу. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла азот или сера также могут находиться в окисленной форме, и азот может быть замещен одним или более чем одним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом или группой. Гетероцикл может быть присоединен к его подвешенной группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что дает стабильную структуру, и любой из кольцевых атомов, возможно, может быть замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклов включают, но не ограничиваясь ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и квинуклидинил. Термин “гетероцикл” также включает группы, в которых гетероцикл слит с одним или более чем одним арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, таким как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, 2-азабицикло[2,2,1]гептанил, октагидроиндолил или тетрагидрохинолинил.

[027] Если не указано иное, то термин “водород” или “гидро” относится к группировке атома водорода (-H), а не к H<sub>2</sub>.

[028] Если не указано иное, то термин “соединение формулы” или “соединения формулы” относится к любому соединению, выбранному из группы соединений, определенных формулой (включая любую фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир любого такого соединения, если не указано иное).

[029] Термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных

оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли могут быть образованы неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., предпочтительно соляной кислотой, и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, N-ацетилцистеин и т.п.

Кроме того, соли могут быть получены добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы и т.п.

[030] Соединения согласно данному изобретению могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Другое воплощение предлагает фармацевтически неприемлемые соли соединения формулы I, которые могут быть использованы в качестве промежуточного продукта для выделения или очистки соединения формулы I. Соединения согласно данному изобретению также могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых сложных эфиров (т.е. метиловых и этиловых эфиров кислот формулы I для использования в качестве пролекарств). Соединения согласно данному изобретению также могут быть сольватированы, т.е. гидрированы. Сольватирование может быть проведено в ходе производственного процесса или может иметь место как следствие гигроскопических свойств исходно безводного соединения формулы I.

[031] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Диастереомеры представляют собой стереоизомеры с противоположной конфигурацией в одном или более чем одном хиральном центре,

которые не являются энантиомерами. Стереизомеры, несущие один или более чем одним асимметричный центр, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются "энантиомерами". Пара энантиомеров возможна тогда, когда соединение имеет асимметрический центр, например, если атом углерода связан с четырьмя различными группами. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его асимметрического центра или центров и описан в соответствии с R- и S-номенклатурой Кана, Ингольда и Прелога или в соответствии со способом, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света и обозначается как правовращающая или левовращающая (т.е. как (+)- или (-)-изомер, соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде отдельного энантиомера или в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется "рацемической смесью". В некоторых воплощениях соединение обогащено по меньшей мере примерно на 90% по весу одним диастереомером или энантиомером. В других воплощениях соединение обогащено по меньшей мере примерно на 95%, 98% или 99% по весу одним диастереомером или энантиомером.

[032] Некоторые соединения согласно данному изобретению обладают асимметричными атомами углерода (оптическими центрами) или двойными связями; рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, отделенные энантиомеры) входят в объем данного изобретения.

[033] Соединения согласно данному изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений данного изобретения, включая диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, но не ограничиваясь ими, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть данного изобретения. В некоторых случаях стереохимия не была определена или была временно обозначена. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения приставки D и L, или R и S, используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Приставки d и l или (+) и (-) применяются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l обозначает, что соединение является левовращающим. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры

являются идентичными за исключением того, что они являются зеркальными изображениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может быть назван энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом, который может возникать в отсутствие стереоселективности или стереоспецифичности химической реакции или процесса. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных молекул, не обладающей оптической активностью. Энантиомеры можно выделить из рацемической смеси с помощью способов хирального разделения, таких как сверхкритическая жидкостная хроматография (supercritical fluid chromatography, SFC). Интерпретация конфигурации на хиральных центрах в разделенных энантиомерах может быть предварительной, и она приведена в структурах таблиц 1 и 2 с иллюстративной целью, а окончательно стереохимию устанавливают, например, с помощью рентгеновских кристаллографических данных.

[034] Термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает такое количество соединения, которое является эффективным для предотвращения, облегчения или улучшения симптомов заболевания или для продления жизни субъекта, подлежащего лечению. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Терапевтически эффективное количество или доза соединения согласно данному изобретению может варьировать в широких пределах и может быть определена способом, известным в данной области. Такая доза будет соответствовать индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае, включая конкретное вводимое соединение (соединения), путь введения, состояние, подлежащее лечению, а также пациента, которого лечат. В целом, в случае перорального или парентерального введения взрослому человеку с массой тела приблизительно 70 кг может быть целесообразной суточная доза от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, от 1 мг до примерно 1000 мг или от 1 мг до 100 мг, хотя нижние и верхние пределы могут быть превышены при наличии показаний. Суточная доза может быть введена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз или, при парентеральном введении, может быть дана в виде непрерывной инфузии.

[035] Термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все материалы, совместимые с фармацевтическим введением, включая растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и

другие материалы и соединения, совместимые с фармацевтическим введением. За исключением тех случаев, когда обычные среды или агент несовместимы с активным соединением, предполагается их применение в композициях согласно данному изобретению. Также в композиции могут быть включены дополнительные активные соединения.

[036] Используемые фармацевтические носители для изготовления композиций согласно данному изобретению могут быть твердыми, жидкими или газообразными; таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, капсул, суппозитория, порошков, составов с энтеросолюбильным покрытием или другим образом защищенных (например, связывание с ионообменными смолами или упаковка в липидно-белковые везикулы), составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей и т.п. Носитель может быть выбран среди различных масел, включая нефтяные, масла животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли являются предпочтительными жидкими носителями, особенно (при изотоничности с кровью) для растворов, вводимых инъекционным путем. Например, составы для внутривенного введения включают стерильные водные растворы активного ингредиента(ов), которые получают путем растворения твердого активного ингредиента(ов) в воде с получением водного раствора, и делают растворы стерильными. Подходящие фармацевтические эксципиенты включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, желатин, солод, рис, муку, мел, диоксид кремния, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. Композиции могут содержать обычные фармацевтические добавки, такие как консерванты, стабилизирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, буферы и т.п. Подходящие фармацевтические носители и их состав описаны E. W. Martin в Remington's Pharmaceutical Sciences. Такие композиции будут, в любом случае, содержать эффективное количество активного соединения вместе с подходящим носителем, чтобы подготовить надлежащую лекарственную форму для надлежащего введения реципиенту.

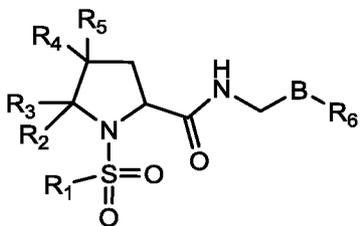
[037] В осуществлении на практике способа данного изобретения эффективное количество любого из соединений согласно данному изобретению или комбинации любого из соединений данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира вводят с помощью

любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области, либо по отдельности, либо в комбинации. Соединения или композиции могут, таким образом, быть введены перорально (например, в ротовую полость), сублингвально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально (например, путем суппозиторий или промываний), трансдермально (например, путем электропорации кожи) или путем ингаляции (например, с помощью аэрозоля), и в форме твердой, жидкой или газообразной дозировки, включая таблетки и суспензии. Введение может быть проведено в виде одной стандартной лекарственной формы в ходе непрерывной терапии или в виде однократной терапии по требованию. Терапевтическая композиция также может находиться в форме масляной эмульсии или дисперсии в сочетании с липофильной солью, такой как соль палмовой кислоты, или в форме биоразлагаемой композиции с замедленным высвобождением для подкожного или внутримышечного введения.

15 [038] Соединения

[039] В одном из аспектов данное изобретение предлагает соединения формулы I, описанные в данном документе ниже как первое воплощение данного изобретения (воплощение "E1"):

[040] E1: соединение формулы I:



20

I,

где:

B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

25 B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

30 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной

группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

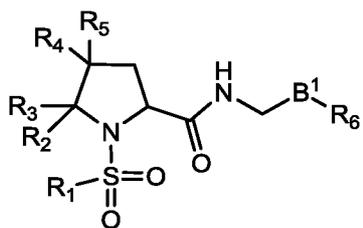
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где любой 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

Дополнительные воплощения данного изобретения изложены ниже.

[041] E2: Соединение согласно E1, где указанное соединение имеет формулу II:



II,

где:

5  $B^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

10  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

15  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

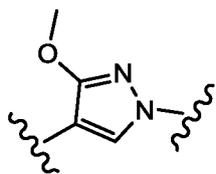
20 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

25  $R^6$  представляет собой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил и  $-O(C_1-C_6)$ алкил;

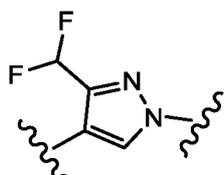
или его соль.

[042] E3: Соединение согласно любому из E1 или E2, где  $B^1$  является незамещенным или замещен пиазолилом.

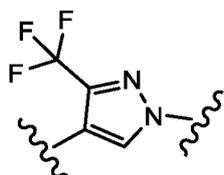
30 [043] E4: Соединение согласно любому из E1-E3, где  $B^1$  представляет собой:



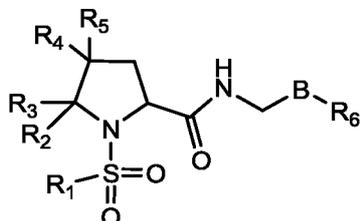
[044] E5: Соединение согласно любому из E1-E3, где  $B^1$  представляет собой:



5 [045] E6: Соединение согласно любому из E1-E3, где  $B^1$  представляет собой:



[046] E7: Соединение согласно E1, где указанное соединение имеет формулу III:



10

III,

где:

$B$  представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

15  $B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или  $(C_3-C_7)$ гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой,

независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

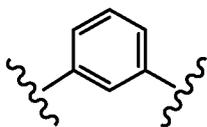
один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

или его соль.

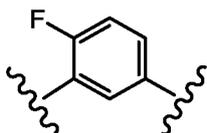
[047] E8: Соединение согласно E7, где B<sup>2</sup> является незамещенным или замещен фенилом.

[048] E9: Соединение согласно E7, где B<sup>2</sup> представляет собой:

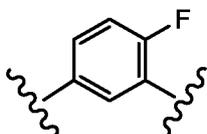


25

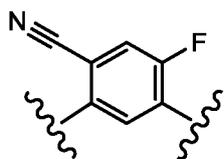
[049] E10: Соединение согласно E7, где B<sup>2</sup> представляет собой:



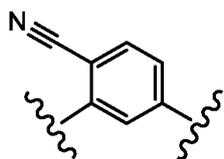
[050] E11: Соединение согласно E7, где B<sup>2</sup> представляет собой:



[051] E12: Соединение согласно E7, где  $B^2$  представляет собой:

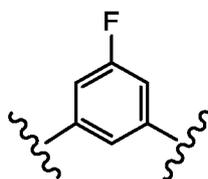


[052] E13: Соединение согласно E7, где  $B^2$  представляет собой:



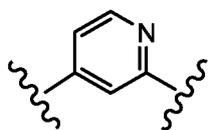
5

[053] E14: Соединение согласно E7, где  $B^2$  представляет собой:



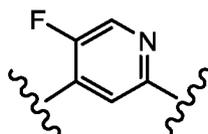
[054] E15: Соединение согласно E7, где  $B^3$  является незамещенным или замещен 6-членным гетероарилом.

[055] E16: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

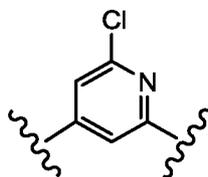


10

[056] E17: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

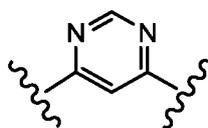


[057] E18: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

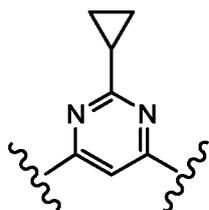


15

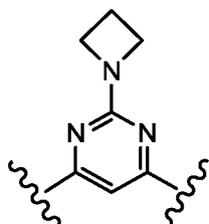
[058] E19: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:



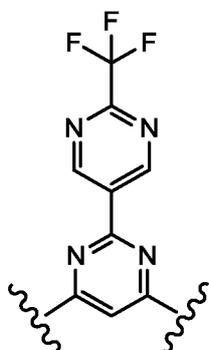
[059] E20: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:



[060] E21: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

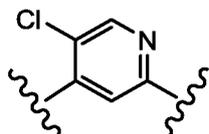


[061] E22: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

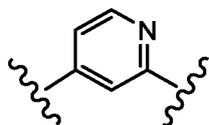


5

[062] E23: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

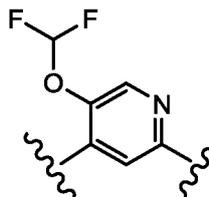


[063] E24: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

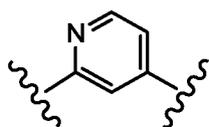


10

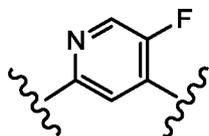
[064] E25: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:



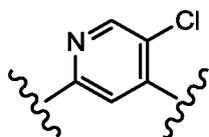
[065] E26: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:



[066] E27: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

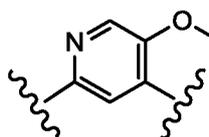


[067] E28: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:

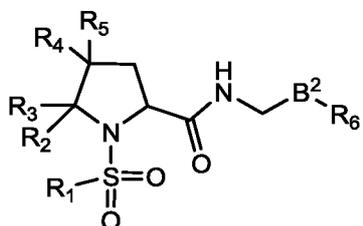


5

[068] E29: Соединение согласно E15, где  $B^3$  представляет собой:



[069] E30: Соединение согласно E1, где указанное соединение имеет формулу IV:



10

IV,

где:

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

15

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

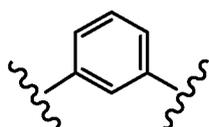
$R^5$  представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

5 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

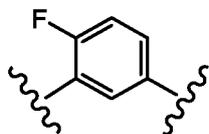
$R^6$  представляет собой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

или его соль.

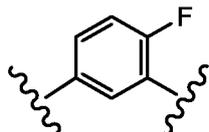
[070] E31: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:



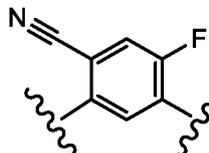
15 [071] E32: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:



[072] E33: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:

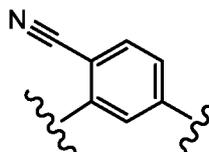


[073] E34: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:

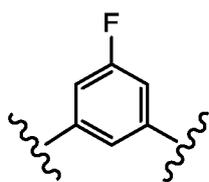


20

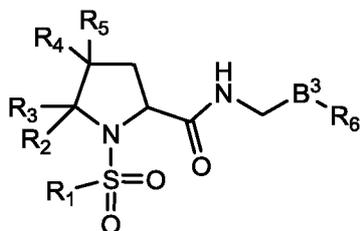
[074] E35: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:



[075] E36: Соединение согласно E30, где  $B^2$  представляет собой:



[076] E37: Соединение согласно E1, где соединение имеет формулу V:



V,

5 где:

$B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или  $(C_3-C_7)$ гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

15  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

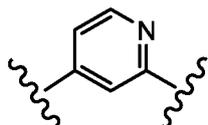
$R^4$  представляет собой H, F или CN;

25  $R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

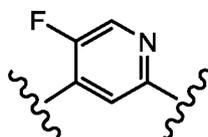
один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^6$  представляет собой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил и  $O(C_1-C_6)$ алкил; или его соль.

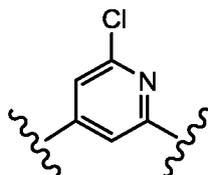
[077] E38: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



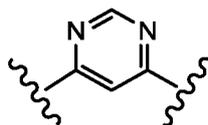
[078] E39: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



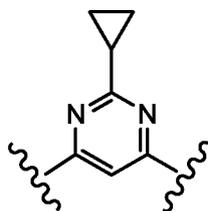
[079] E40: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



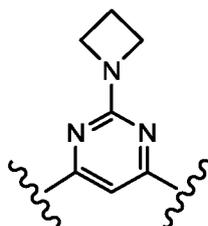
[080] E41: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



[081] E42: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



[082] E43: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

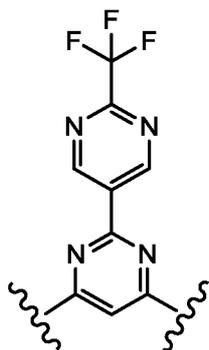


5

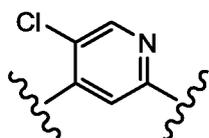
10

15

[083] E44: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

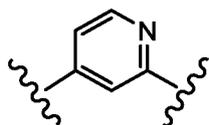


[084] E45: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

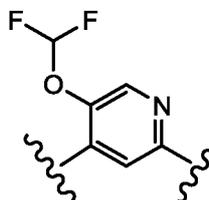


5

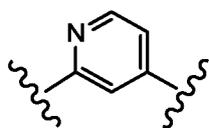
[085] E46: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



[086] E47: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

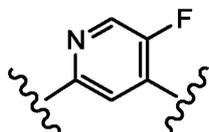


[087] E48: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

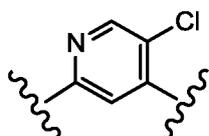


10

[088] E49: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:

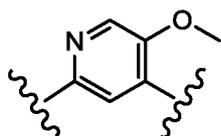


[089] E50: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



15

[090] E51: Соединение согласно E37, где  $B^3$  представляет собой:



[091] E52: Соединение согласно любому из E1-51, где  $R^2$  представляет собой ( $C_1-C_6$ )алкил.

[092] E53: Соединение согласно E52, где  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

5 [093] E54: Соединение согласно E52, где  $R^2$  представляет собой  $CH_2CH_3$ .

[094] E55: Соединение согласно E52, где  $R^2$  представляет собой  $C(CH_3)_3$ .

[095] E56: Соединение согласно любому из E1-51, где  $R^2$  представляет собой ( $C_1-C_6$ )галогеналкил.

[096] E57: Соединение согласно E56, где  $R^2$  представляет собой  $C(CF_3)_3$ .

10 [097] E58: Соединение согласно любому из E1-51, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют ( $C_3$ )циклоалкил.

[098] E59: Соединение согласно E58, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют спироциклопропил.

15 [099] E60: Соединение согласно любому из E1-57, где  $R^3$  представляет собой H.

[0100] E61: Соединение согласно любому из E1-57, где один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют ( $C_3$ )циклоалкил.

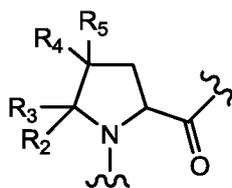
20 [0101] E62: Соединение согласно любому из E1-61, где  $R^4$  представляет собой H.

[0102] E63: Соединение согласно любому из E1-61, где  $R^4$  представляет собой F.

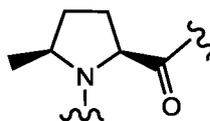
[0103] E64: Соединение согласно любому из E1-61, где  $R^4$  представляет собой CN.

25 [0104] E65: Соединение согласно любому из E1-61, где  $R^5$  представляет собой H.

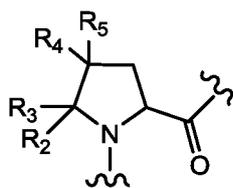
[0105] E66: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



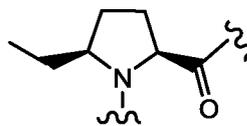
представляет собой:



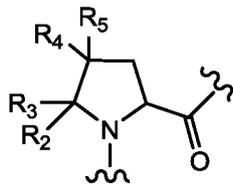
[0106] E67: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



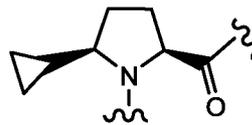
представляет собой:



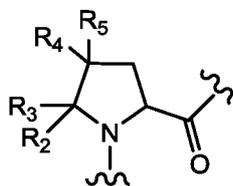
[0107] E68: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



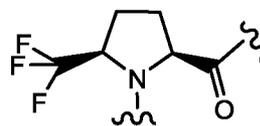
представляет собой:



[0108] E69: Соединение согласно любому из E1-51, где группа

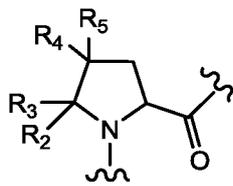


представляет собой:

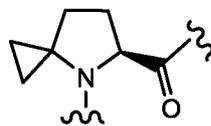


5

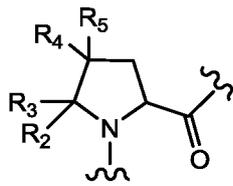
[0109] E70: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



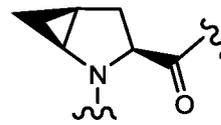
представляет собой:



[0110] E71: Соединение согласно любому из E1-51, где группа

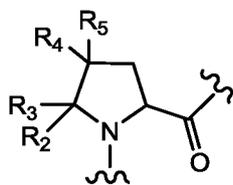


представляет собой:

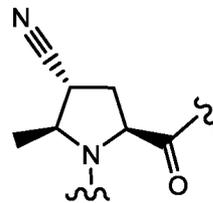


10

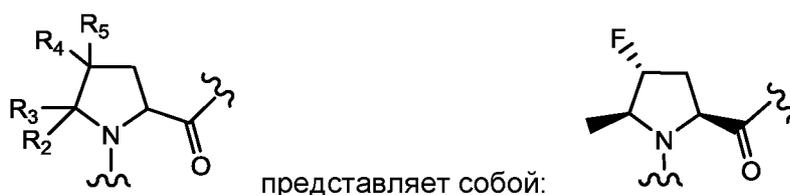
[0111] E72: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



представляет собой:



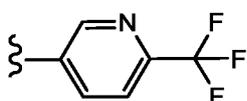
[0112] E73: Соединение согласно любому из E1-51, где группа



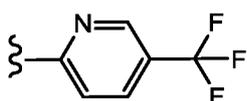
[0113] E74: Соединение согласно любому из E1-73, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил.

5 [0114] E75: Соединение согласно E74, где R<sup>6</sup> представляет собой пиридинил.

[0115] E76: Соединение согласно E75, где R<sup>6</sup> представляет собой:

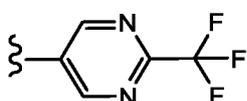


[0116] E77: Соединение согласно E75, где R<sup>6</sup> представляет собой:



10 [0117] E78: Соединение согласно E74, где R<sup>6</sup> представляет собой пиримидинил.

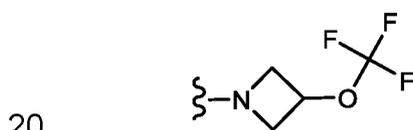
[0118] E79: Соединение согласно E78, где R<sup>6</sup> представляет собой:



15 [0119] E80: Соединение согласно любому из E1-79, где R<sup>6</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл.

[0120] E81: Соединение согласно любому из E80, где R<sup>6</sup> представляет собой 4-членный гетероцикл.

[0121] E82: Соединение согласно любому из E81, где R<sup>6</sup> представляет собой:

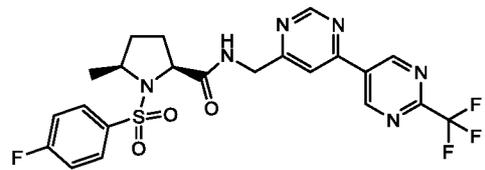
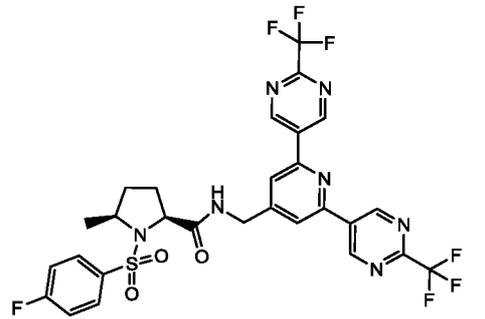
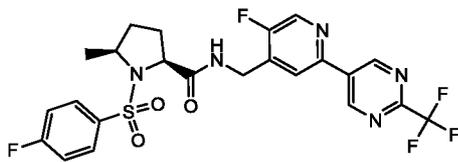
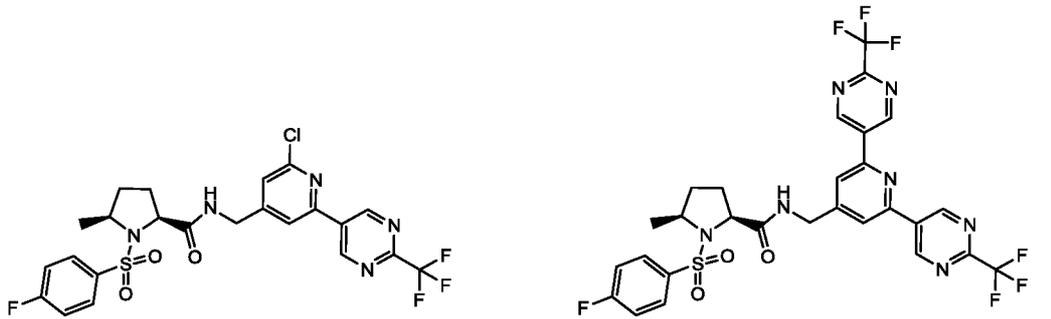


[0122] E83: Соединение согласно любому из E80, где R<sup>6</sup> представляет собой 5-членный гетероцикл.

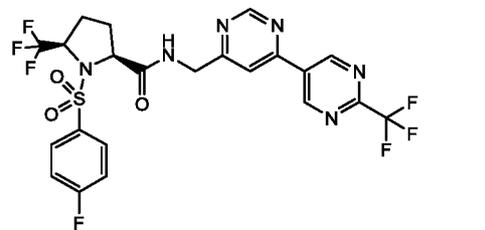
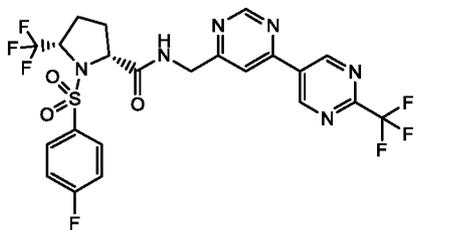
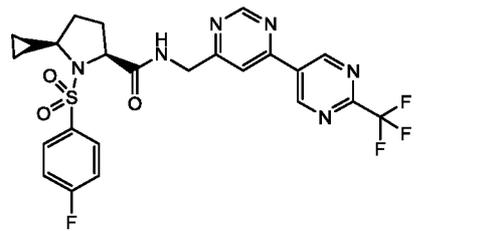
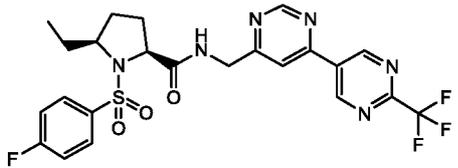
[0123] E84: Соединение согласно любому из E80, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероцикл

25 [0124] E85: Соединение согласно любому из E80, где R<sup>6</sup> представляет собой 7-членный гетероцикл.

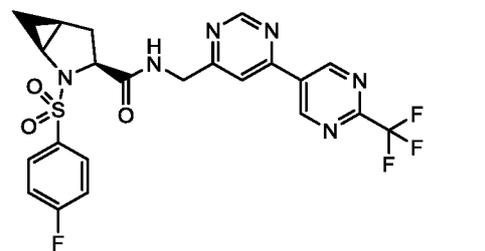
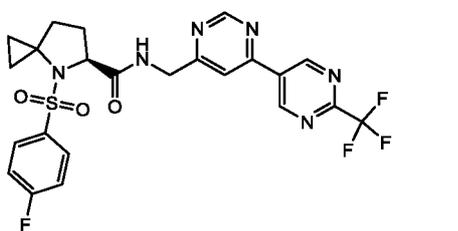
[0125] E86: Соединение согласно E1, которое представляет собой:

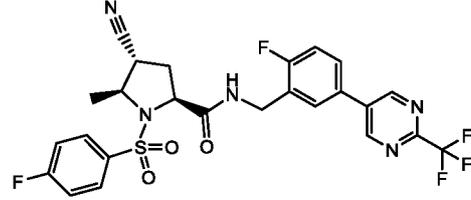
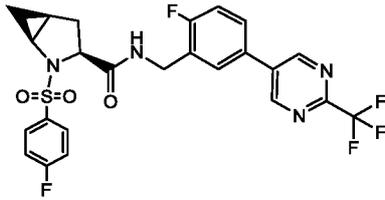
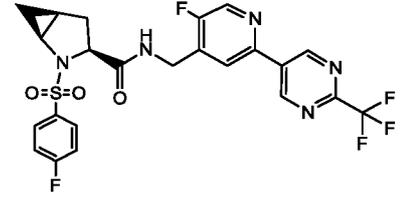
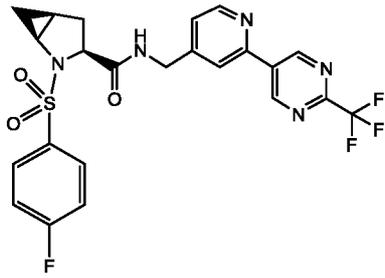


5

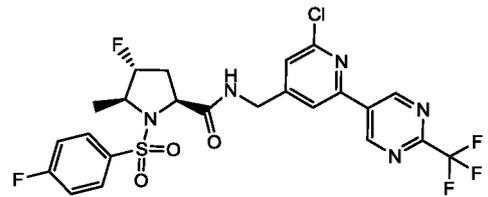
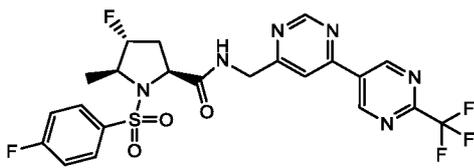
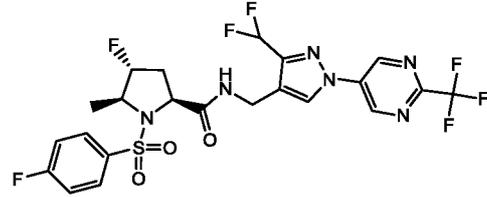
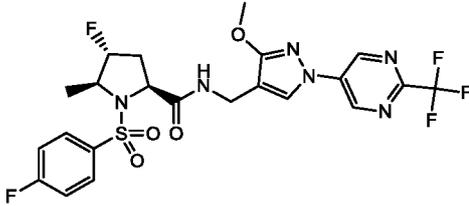
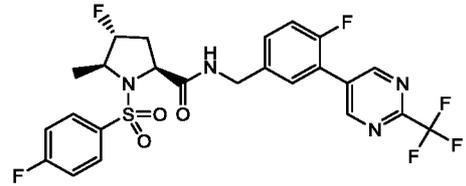
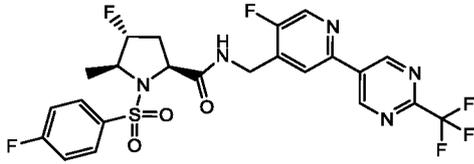


10

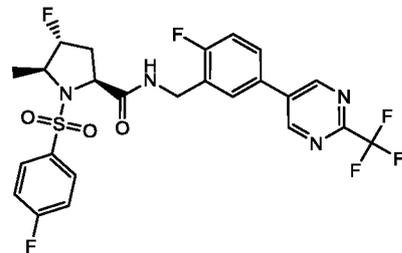
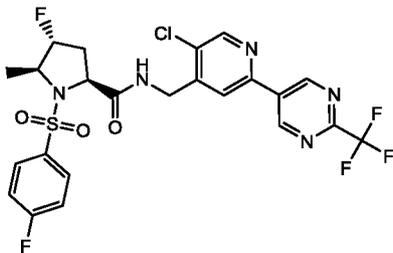


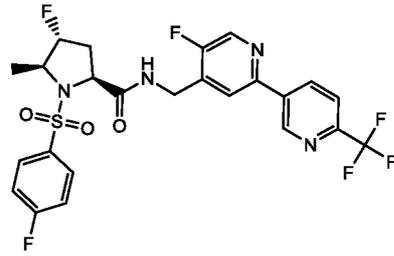
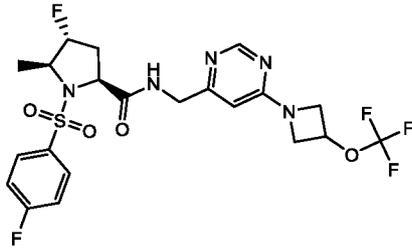
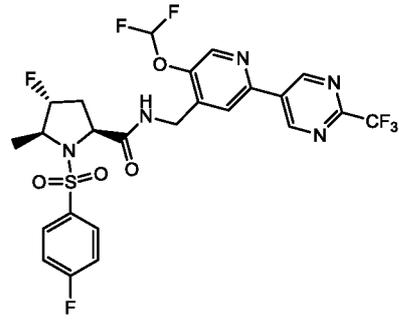
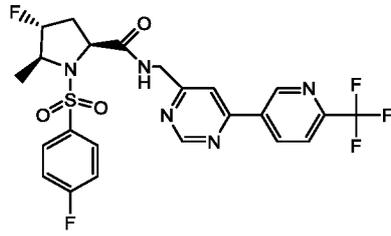


5

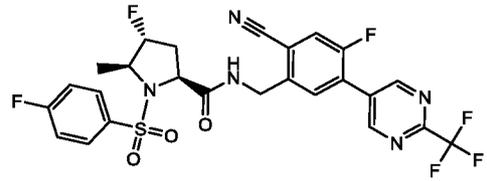
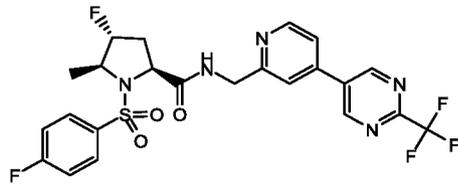
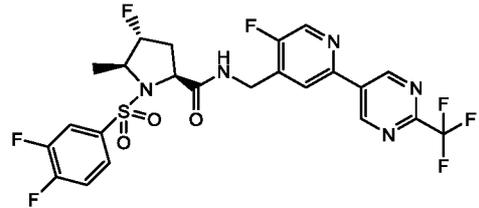
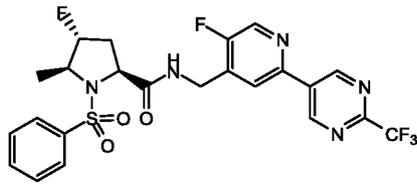


10

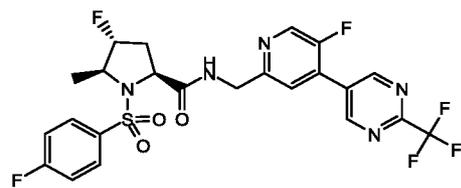
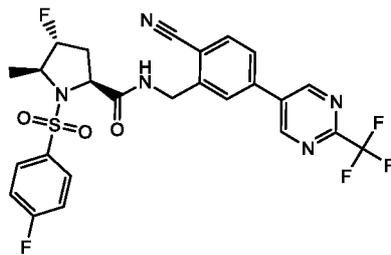
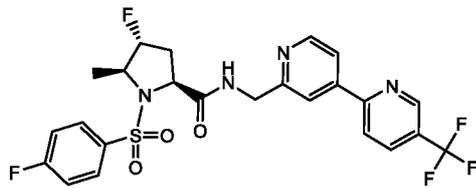


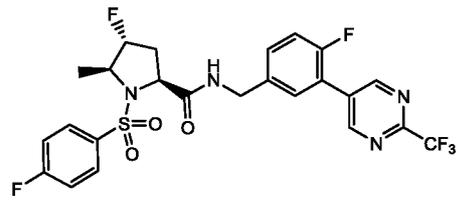
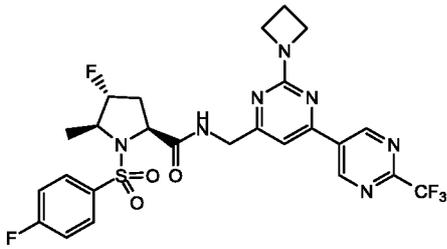
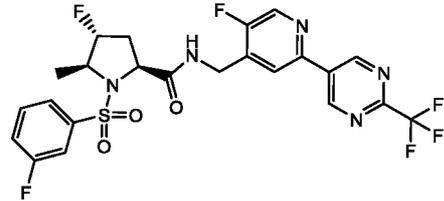
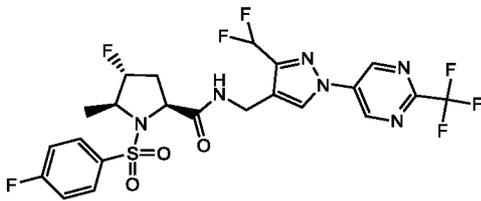
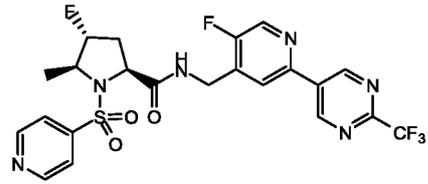
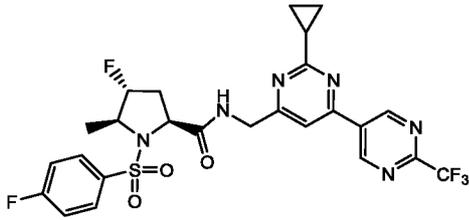
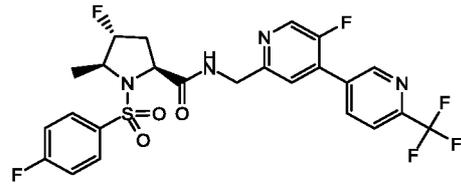
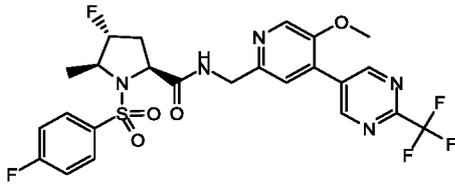


5

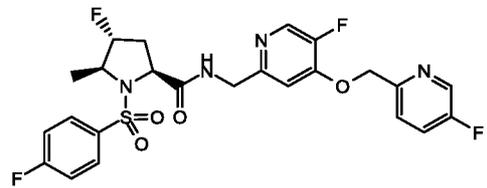
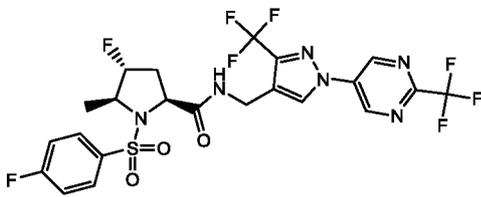
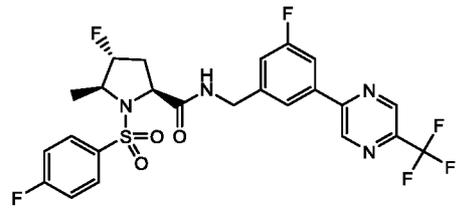
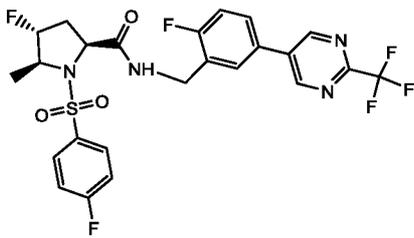


10

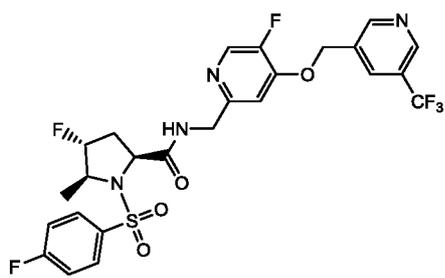




5

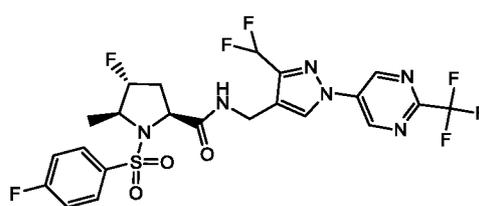
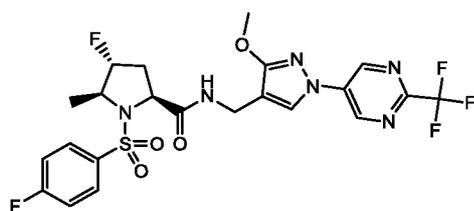


10 или

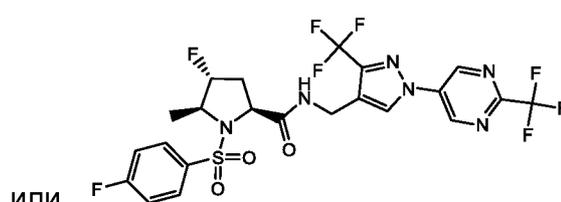
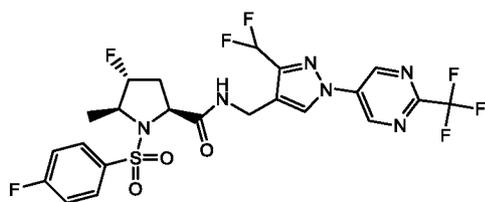


или его соль.

[0126] E87: Соединение согласно E2, которое представляет собой:



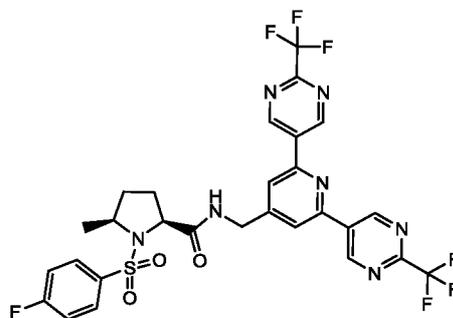
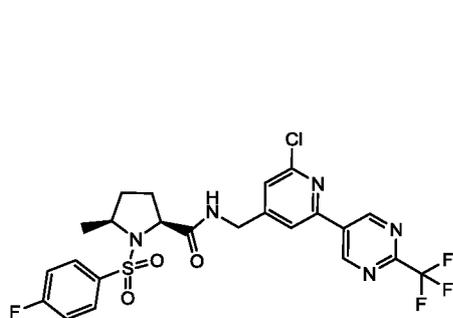
5



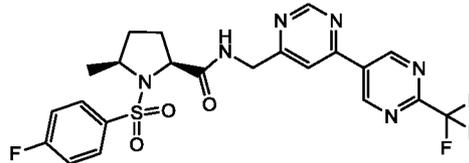
ИЛИ

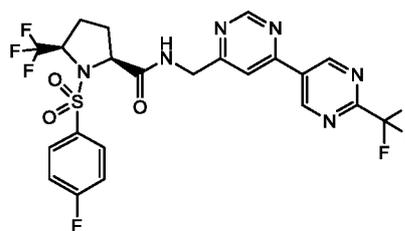
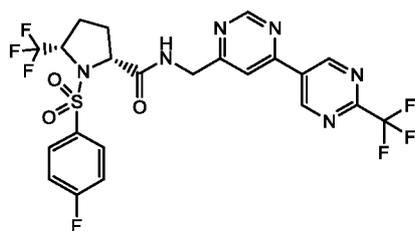
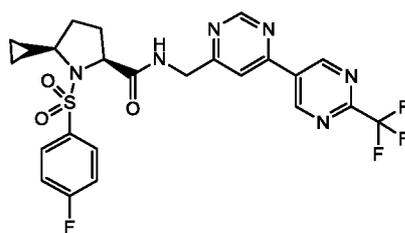
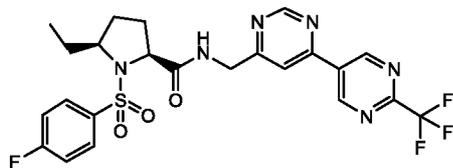
или его соль.

[0127] E88: Соединение согласно E7, которое представляет собой:

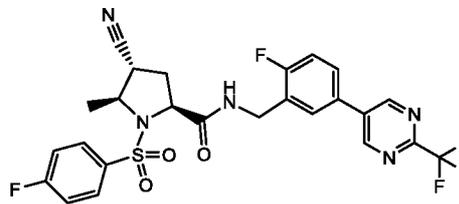
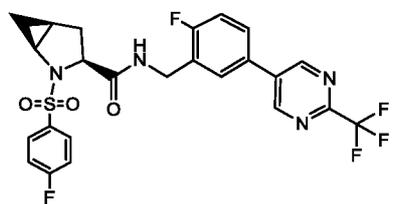
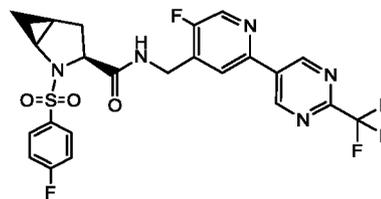
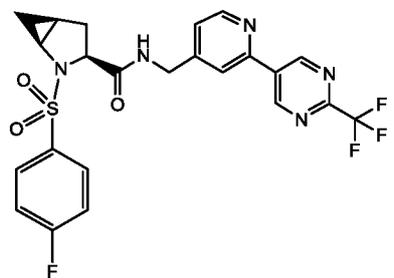
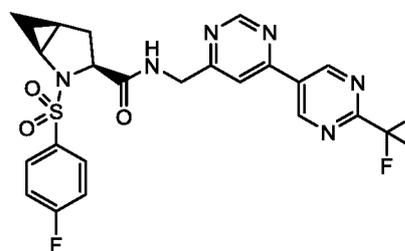
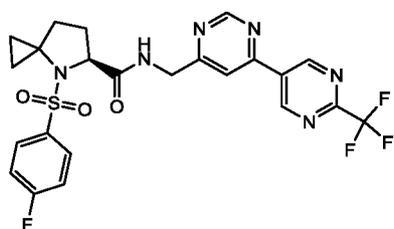


10

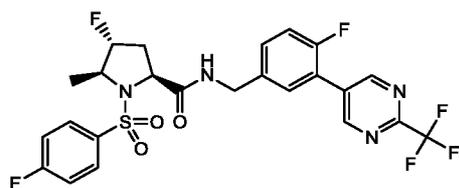
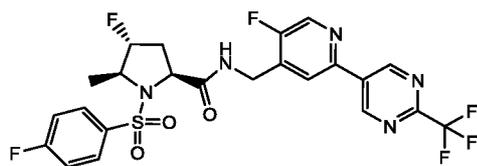


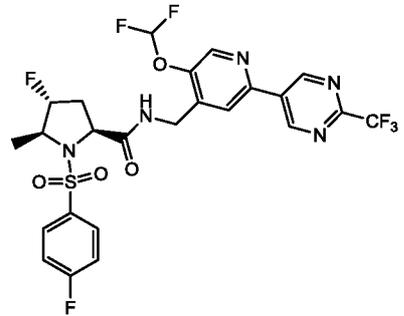
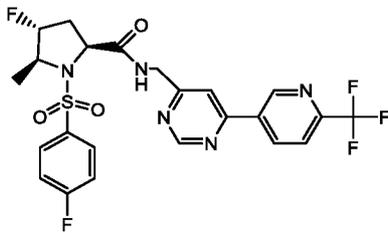
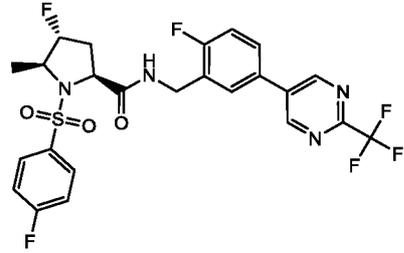
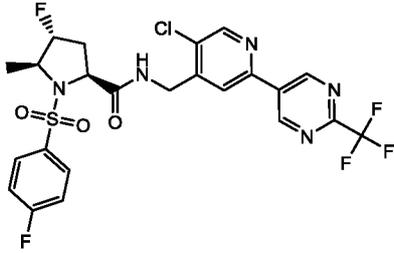
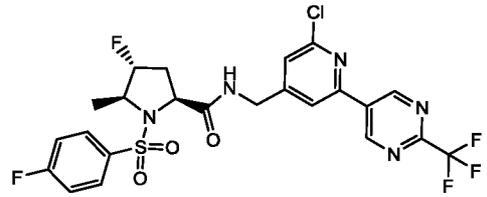
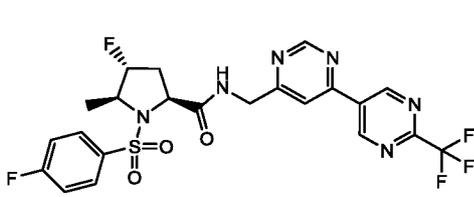


5

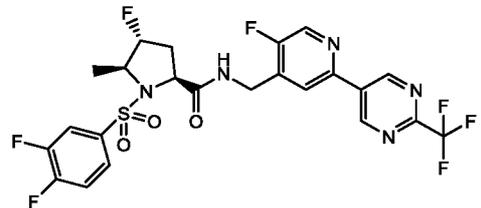
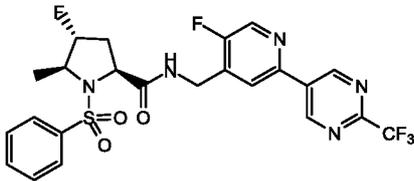
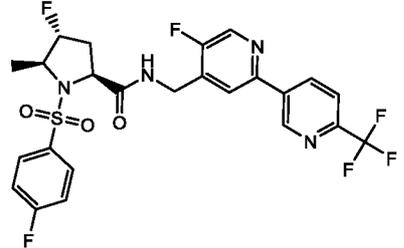
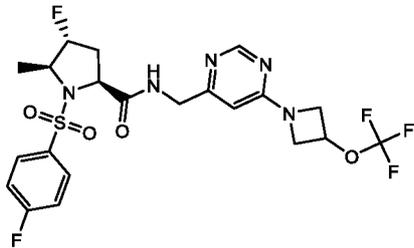


10

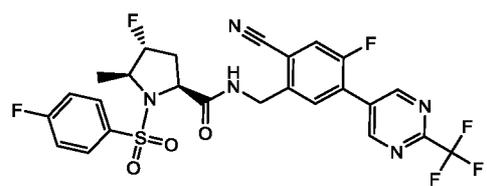
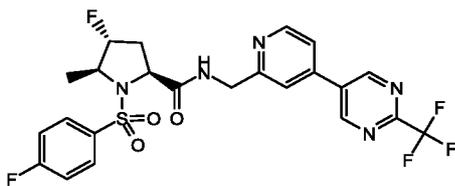


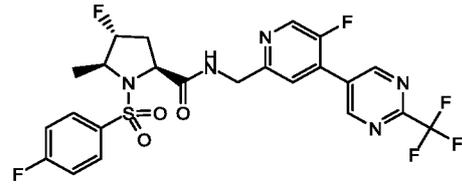
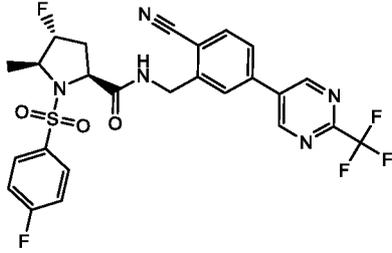
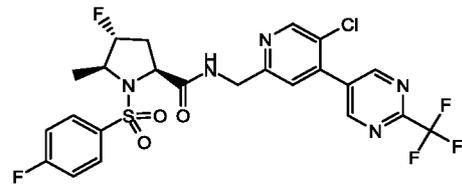
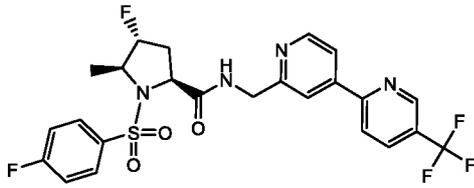


5

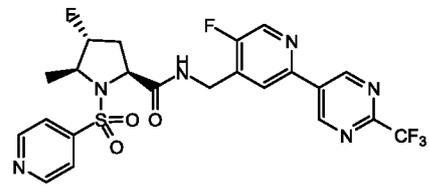
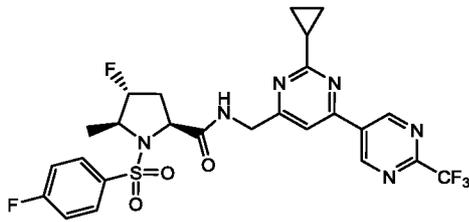
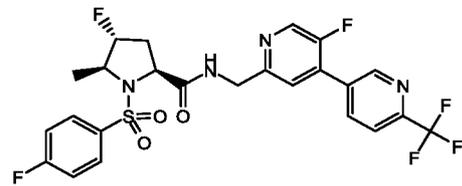


10

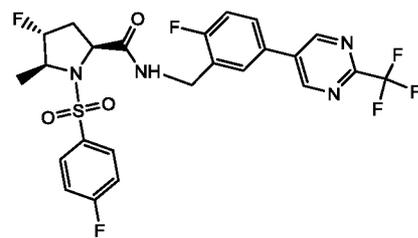
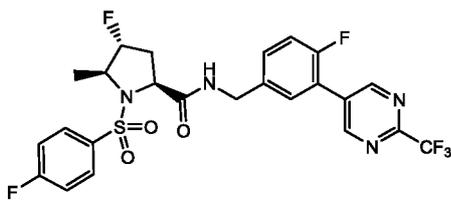
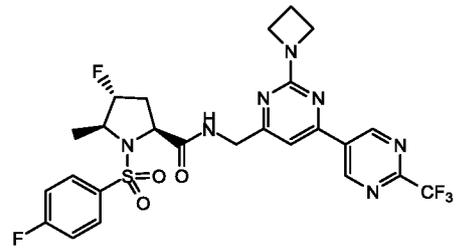
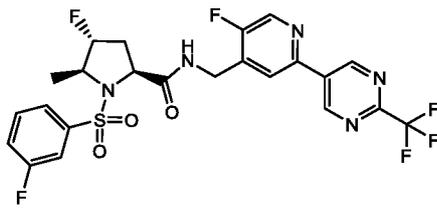




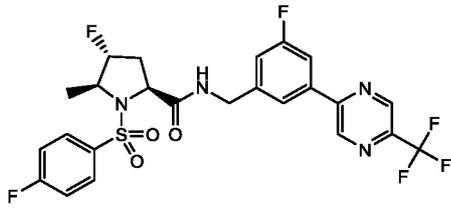
5



10

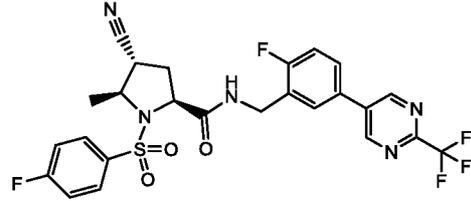
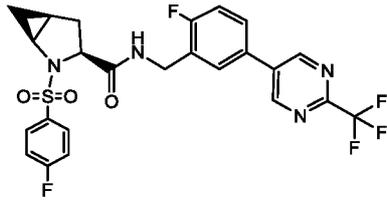


ИЛИ

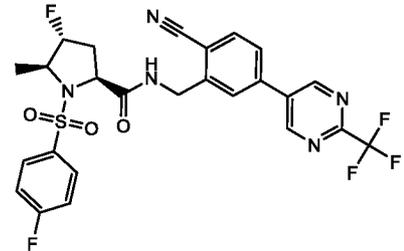
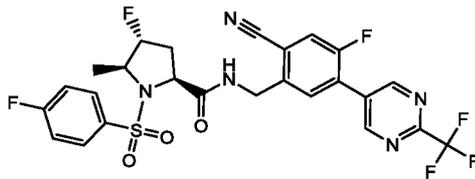
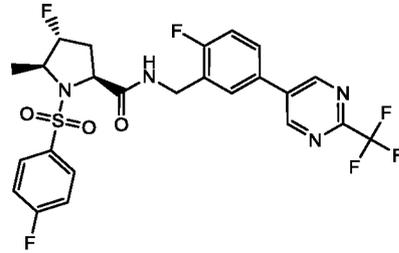
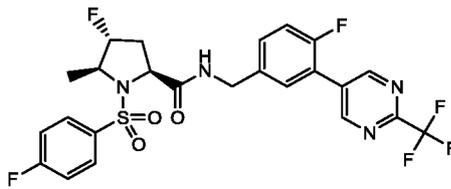


или его соль.

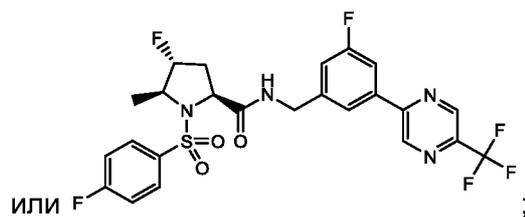
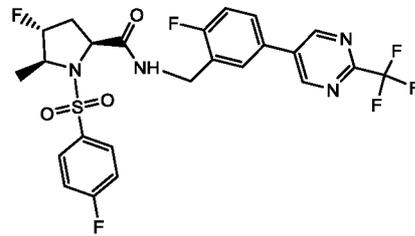
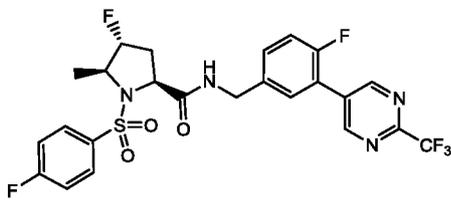
[0128] E89: Соединение согласно E30, которое представляет собой:



5

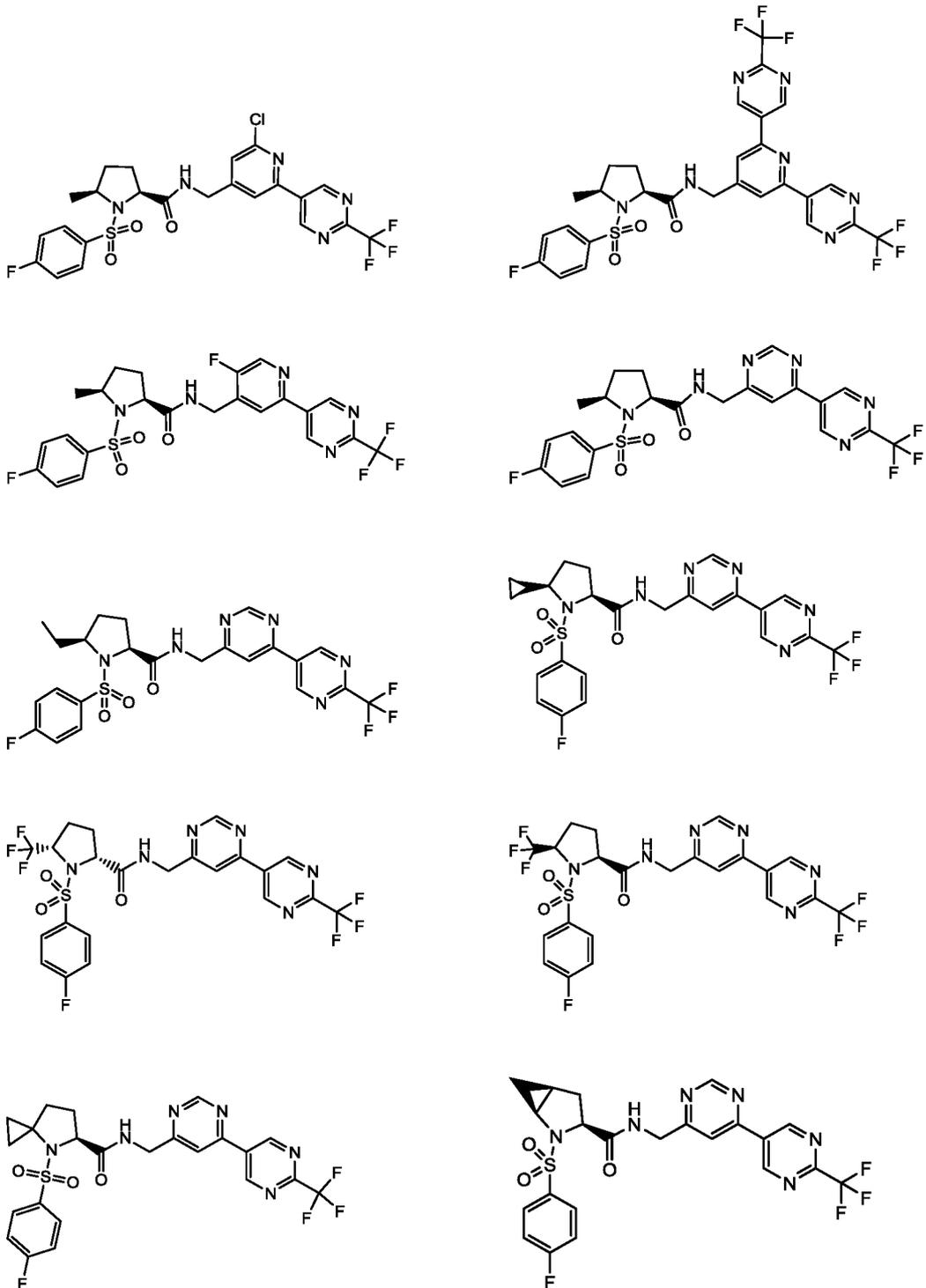


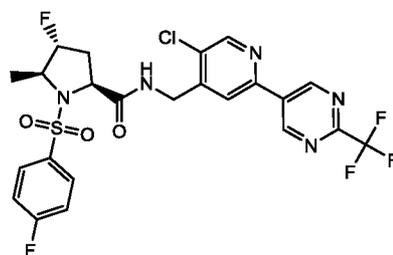
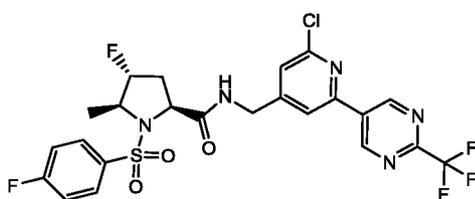
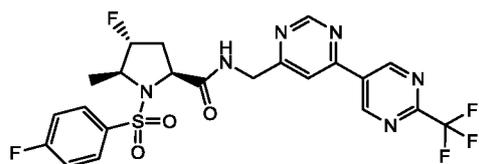
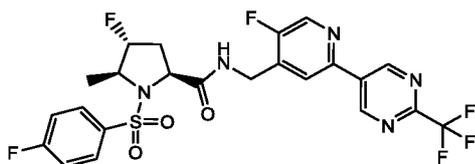
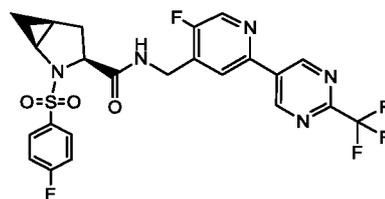
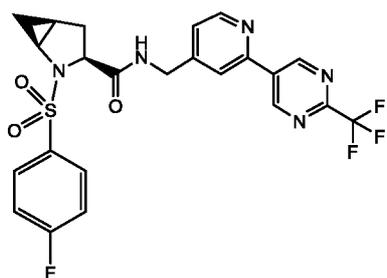
10



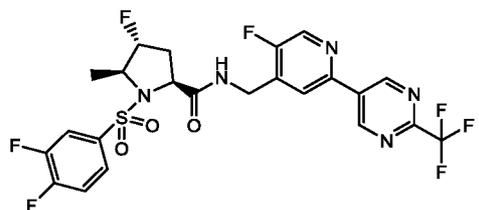
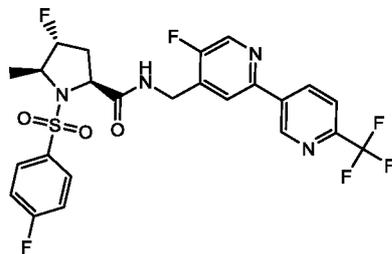
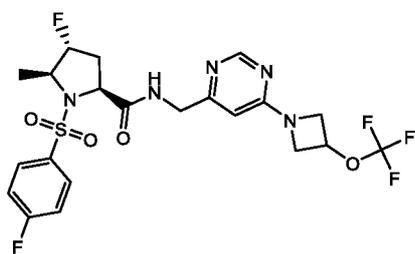
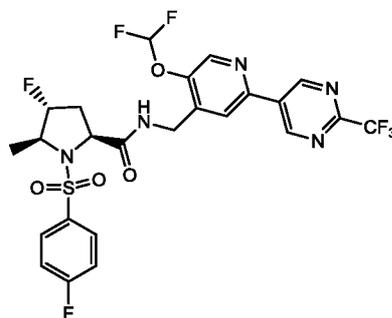
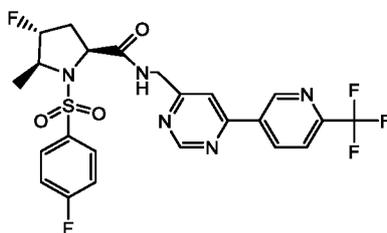
или его соль.

[0129] E90: Соединение согласно E37, которое представляет собой:

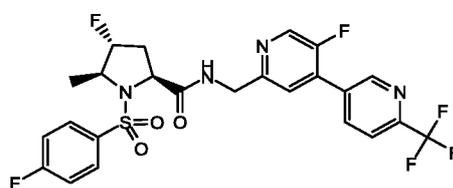
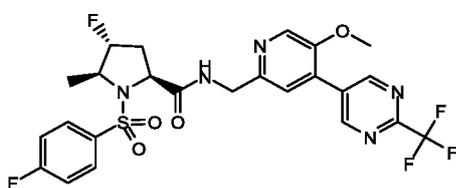
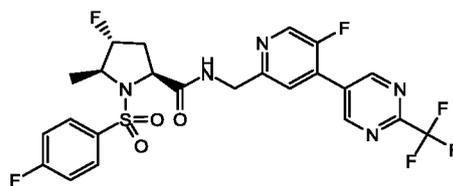
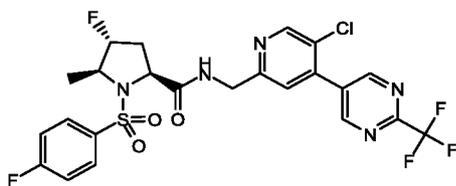
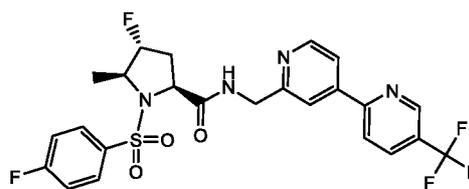
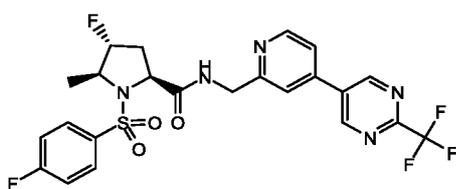




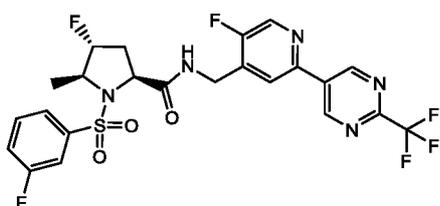
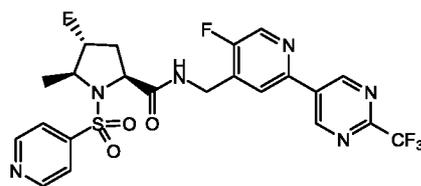
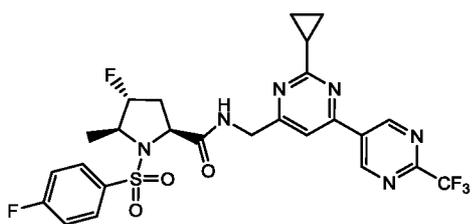
5



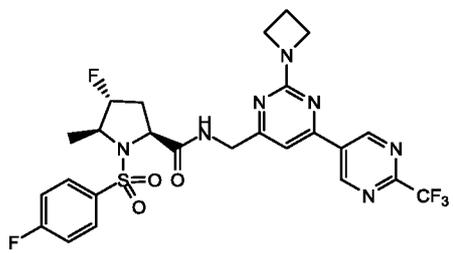
10



5



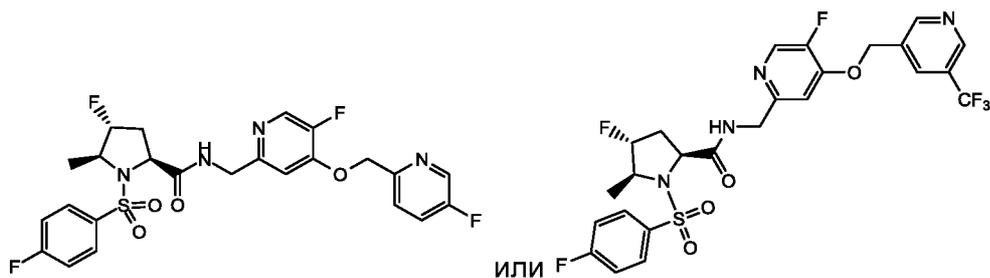
ИЛИ



10

или его соль.

[0130] E91: Соединение согласно E1, где соединение представляет собой:



или его соль.

[0131] E92: Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

[0132] E93: Соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственной терапии.

[0133] E94: Соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.

[0134] E95: Соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.

[0135] E96: Способ лечения заболевания органов дыхания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения, описанного в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0136] E97: Соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемая соль для модуляции активности TRPA1.

[0137] E98: Соединение, описанное в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1.

[0138] E99: Соединение согласно E98, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

[0139] E100: Соединение согласно E98, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0140] E101: Применение соединения, описанного в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, которое опосредовано активностью TRPA1.

5 [0141] E102: Применение согласно E101, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное  
10 заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

[0142] E103: Применение согласно E101, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

15 [0143] E104: Способ модуляции активности TRPA1, включающий контактирование TRPA1 с соединением, описанным в любом из E1-91, или его солью.

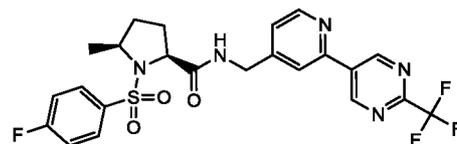
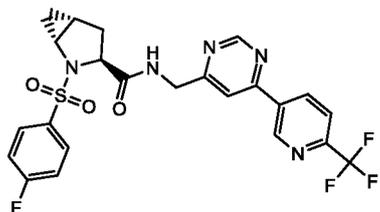
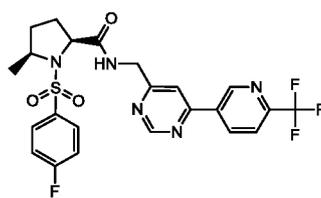
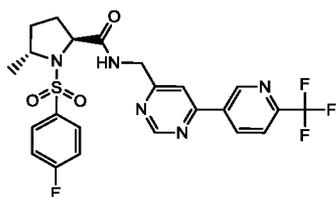
[0144] E105: Способ лечения у млекопитающего заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, включающий введение  
20 соединения, описанного в любом из E1-91, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему.

[0145] E106: Способ согласно E105, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное  
25 заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

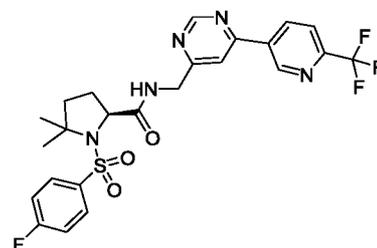
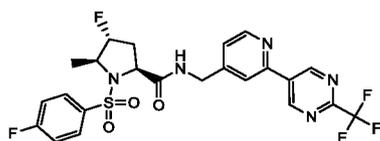
[0146] E107: Способ согласно E105, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0147] E108: Соединение согласно E1, где соль соединения формулы I представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I.

[0148] E108: Соединение, описанное в любом из E1-85, или его  
35 фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I не включает следующие соединения:

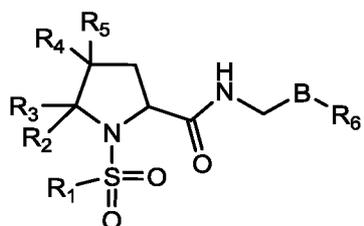


5



[0149] В другом аспекте данное изобретение предлагает соединения формулы I, описанные в данном документе ниже как второе воплощение данного изобретения (воплощение "EE1").

[0150] EE1: соединение формулы I:



10

I,

где:

B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди

20

следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

5 В<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

10 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

15 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

25 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

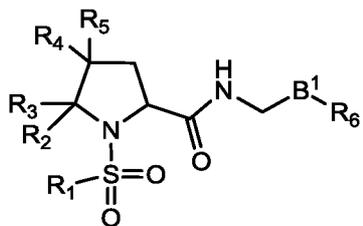
30 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди

следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

Также дополнительные воплощения данного изобретения изложены ниже.

- 5 [0151] EE2: Соединение согласно EE1, где указанное соединение имеет формулу II:



II,

где:

- 10 B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

- 15 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

- 20 R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

- 25 R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

- 30 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой,

независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

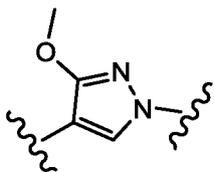
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

5 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

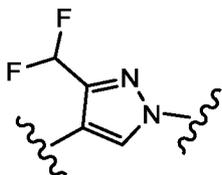
10 или его соль.

[0152] EE3. Соединение согласно EE1 или EE2, где B<sup>1</sup> является незамещенным или замещен пиразолилом.

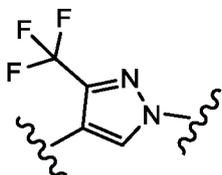
[0153] EE4. Соединение согласно любому из EE1-EE3, где B<sup>1</sup> представляет собой:



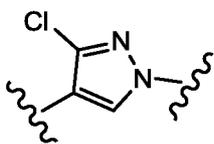
[0154] EE5. Соединение согласно любому из EE1-EE3, где B<sup>1</sup> представляет собой:



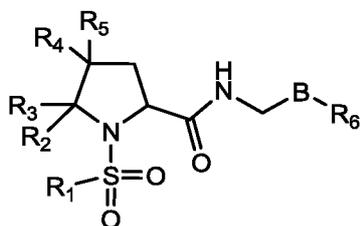
20 [0155] EE6. Соединение согласно любому из EE1-EE3, где B<sup>1</sup> представляет собой:



[0156] EE7. Соединение согласно любому из EE1-EE3, где B<sup>1</sup> представляет собой:



[0157] EE8. Соединение согласно EE1, где указанное соединение имеет формулу III:



III,

5 где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
10 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный  
15 гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

20 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-  
25 C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

30 R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

$R^6$  представляет собой фенил, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ , ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкил,  $O(C_1$ - $C_6$ )алкил или  $O(C_1$ - $C_6$ )галогеналкил; или

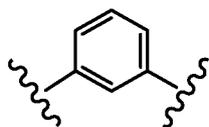
$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкил,  $O(C_1$ - $C_6$ )алкил и  $O(C_1$ - $C_6$ )галогеналкил;

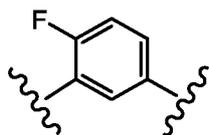
или его соль.

15 [0158] EE9. Соединение согласно EE8, где  $B^2$  является незамещенным или замещен фенилом.

[0159] EE10. Соединение согласно EE9, где  $B^2$  представляет собой:

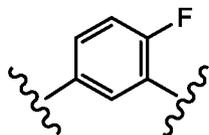


[0160] EE11. Соединение согласно EE9, где  $B^2$  представляет собой:

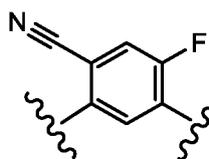


20

[0161] EE12. Соединение согласно EE9, где  $B^2$  представляет собой:

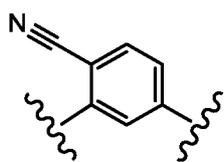


[0162] EE13. Соединение согласно EE9, где  $B^2$  представляет собой:

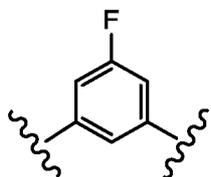


25

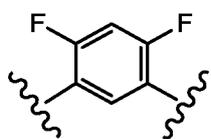
[0163] EE14. Соединение согласно EE9, где  $B^2$  представляет собой:



[0164] EE15. Соединение согласно EE9, где  $V^2$  представляет собой:

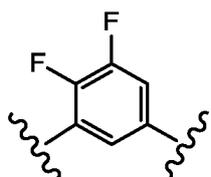


[0165] EE16. Соединение согласно EE9, где  $V^2$  представляет собой:



5

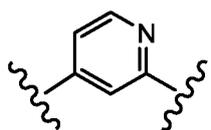
[0166] EE17. Соединение согласно EE9, где  $V^2$  представляет собой:



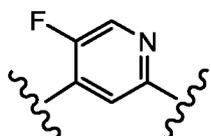
[0167] EE18. Соединение согласно EE8, где  $V^3$  является незамещенным или замещен 6-членным гетероарилом.

10

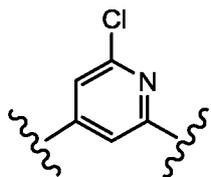
[0168] EE19. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:



[0169] EE20. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

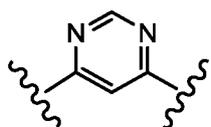


[0170] EE21. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

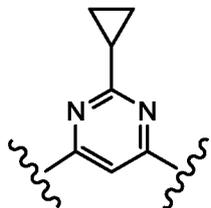


15

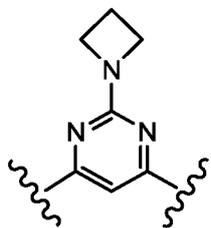
[0171] EE22. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:



[0172] EE23. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

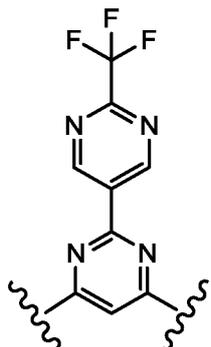


[0173] EE24. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

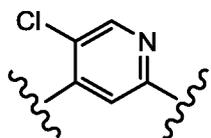


5

[0174] EE25. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

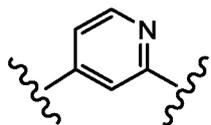


[0175] EE26. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

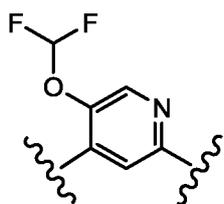


10

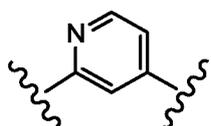
[0176] EE27. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:



[0177] EE28. Соединение согласно EE18, где  $V^3$  представляет собой:

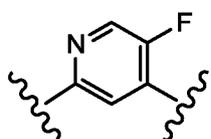


[0178] EE29. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

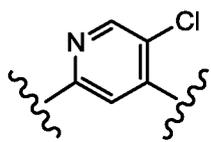


[0179] EE30. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

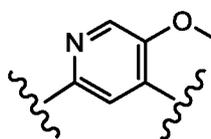
5



[0180] EE31. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

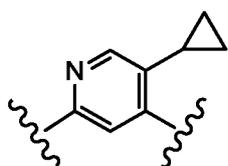


[0181] EE32. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

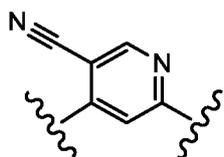


10

[0182] EE33. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

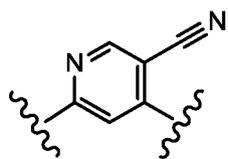


[0183] EE34. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

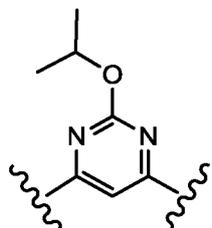


15

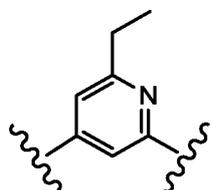
[0184] EE35. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:



[0185] EE36. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

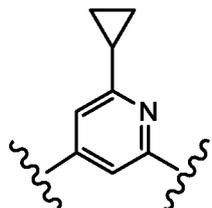


[0186] EE37. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:

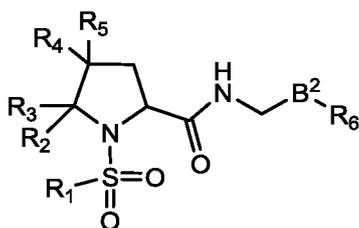


5

[0187] EE38. Соединение согласно EE18, где  $B^3$  представляет собой:



[0188] EE39. Соединение согласно EE1, где указанное соединение имеет формулу IV:



10

IV,

где:

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной

15

группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

5 R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

10 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

15

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

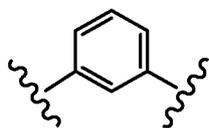
20

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

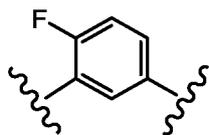
25

или его соль.

[0189] EE40. Соединение согласно EE39, где B<sup>2</sup> представляет собой:

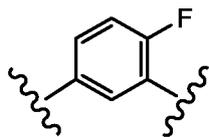


[0190] EE41. Соединение согласно EE39, где B<sup>2</sup> представляет собой:

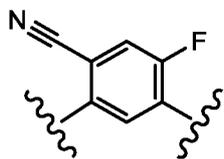


30

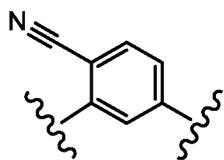
[0191] EE42. Соединение согласно EE39, где B<sup>2</sup> представляет собой:



[0192] EE43. Соединение согласно EE39, где  $B^2$  представляет собой:

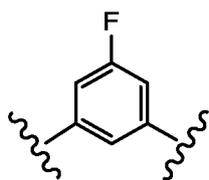


[0193] EE44. Соединение согласно EE39, где  $B^2$  представляет собой:

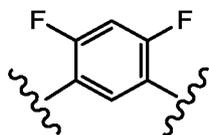


5

[0194] EE45. Соединение согласно EE39, где  $B^2$  представляет собой:

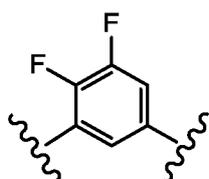


[0195] EE46. Соединение согласно EE39, где  $B^2$  представляет собой:

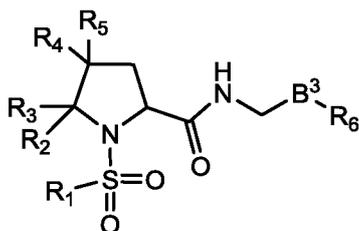


10

[0196] EE47. Соединение согласно EE39, где  $B^2$  представляет собой:



[0197] EE48. Соединение согласно EE1, где указанное соединение имеет формулу V:

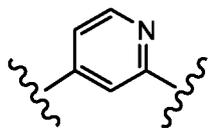


15

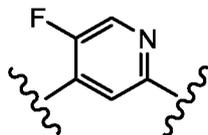
V,  
где:

- В<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- 10 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;
- 15 R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или
- R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;
- R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;
- 20 R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или
- один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;
- R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или
- 25 R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;
- 30 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;
- 35 или его соль.

[0198] EE49. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

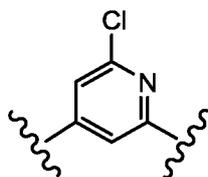


[0199] EE50. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

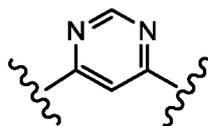


5

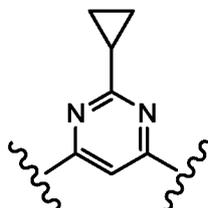
[0200] EE51. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:



[0201] EE52. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

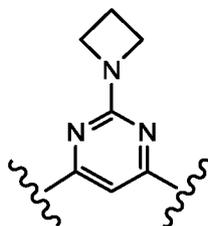


[0202] EE53. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

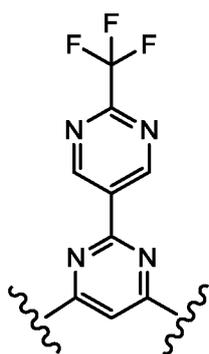


10

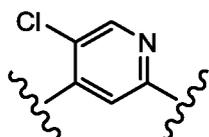
[0203] EE54. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:



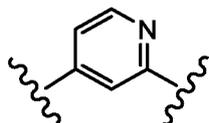
[0204] EE55. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:



[0205] EE56. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

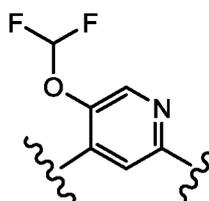


[0206] EE57. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

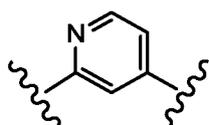


5

[0207] EE58. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

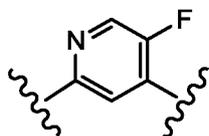


[0208] EE59. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

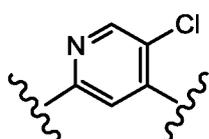


10

[0209] EE60. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

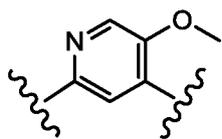


[0210] EE61. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:

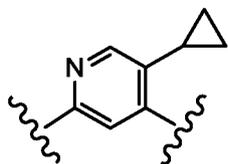


15

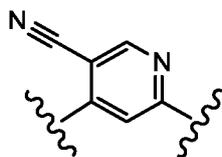
[0211] EE62. Соединение согласно EE48, где  $B^3$  представляет собой:



[0212] EE63. Соединение согласно EE48, где B<sup>3</sup> представляет собой:

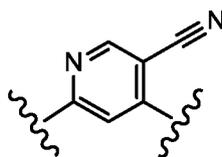


[0213] EE64. Соединение согласно EE 48, где B<sup>3</sup> представляет собой:

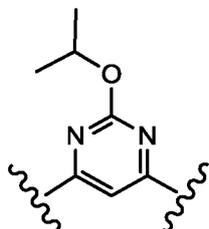


5

[0214] EE65. Соединение согласно EE48, где B<sup>3</sup> представляет собой:

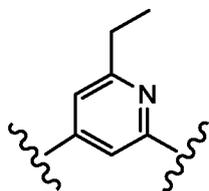


[0215] EE66. Соединение согласно EE48, где B<sup>3</sup> представляет собой:

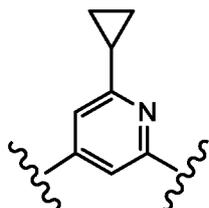


10

[0216] EE67. Соединение согласно EE48, где B<sup>3</sup> представляет собой:



[0217] EE68. Соединение согласно EE48, где B<sup>3</sup> представляет собой:



[0218] EE69. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

[0219] EE70. Соединение согласно EE69, где  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

5 [0220] EE71. Соединение согласно EE69, где  $R^2$  представляет собой  $CH_2CH_3$ .

[0221] EE72. Соединение согласно EE69, где  $R^2$  представляет собой  $C(CH_3)_3$ .

[0222] EE73. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ галогеналкил

10 [0223] EE74. Соединение согласно EE73, где  $R^2$  представляет собой  $C(CF_3)_3$ .

[0224] EE75. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2OCH_3$ .

15 [0225] EE76. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил.

[0226] EE77. Соединение согласно EE76, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют спироциклопропил.

[0227] EE78. Соединение согласно любому из EE1-EE75, где  $R^3$  представляет собой H.

20 [0228] EE79. Соединение согласно любому из EE1-EE75, где один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил.

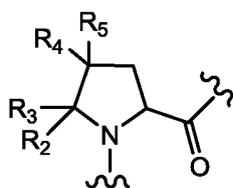
[0229] EE80. Соединение согласно любому из EE1-EE79, где  $R^4$  представляет собой H.

25 [0230] EE81. Соединение согласно любому из EE1-EE79, где  $R^4$  представляет собой F.

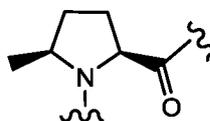
[0231] EE82. Соединение согласно любому из EE1-EE79, где  $R^4$  представляет собой CN.

30 [0232] EE83. Соединение согласно любому из EE1-EE78, где  $R^5$  представляет собой H.

[0233] EE84. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



представляет собой:



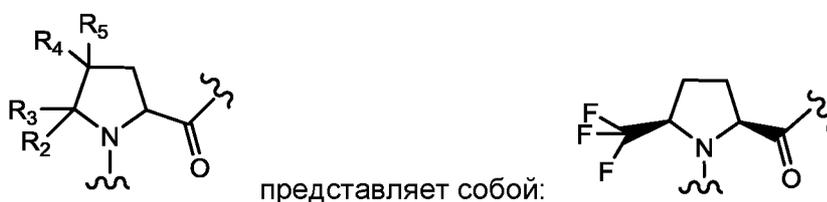
[0234] EE85. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



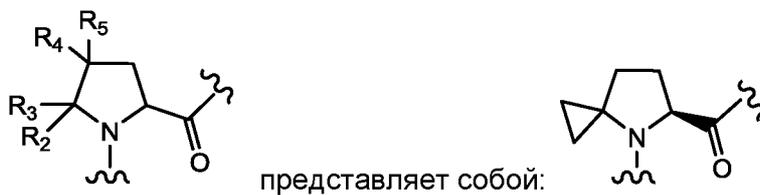
[0235] EE86. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



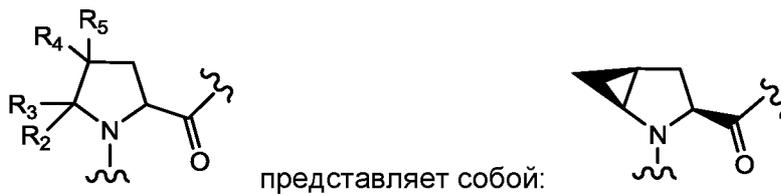
5 [0236] EE87. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



[0237] EE88. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа

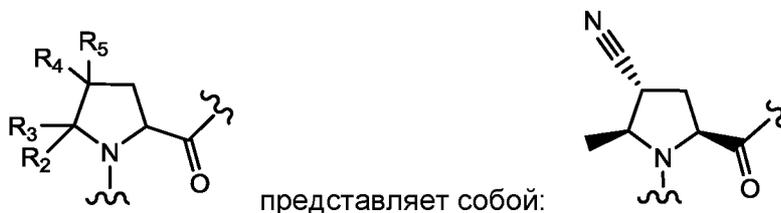


[0238] EE89. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа

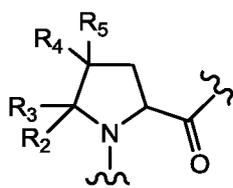


10

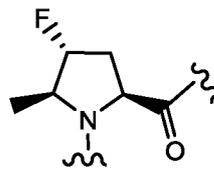
[0239] EE90. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



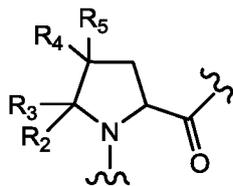
[0240] EE91. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа



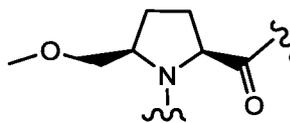
представляет собой:



[0241] EE92. Соединение согласно любому из EE1-EE68, где группа

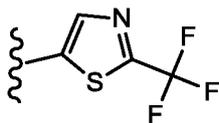


представляет собой:



5 [0242] EE93. Соединение согласно любому из EE1-EE92, где R<sup>6</sup> представляет собой 5-членный гетероарил.

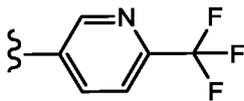
[0243] EE94. Соединение согласно EE93, где R<sup>6</sup> представляет собой:



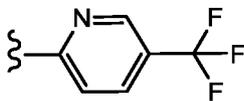
10 [0244] EE95. Соединение согласно любому из EE1-EE92, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил.

[0245] EE96. Соединение согласно EE95, где R<sup>6</sup> представляет собой пиридинил.

[0246] EE97. Соединение согласно EE96, где R<sup>6</sup> представляет собой:

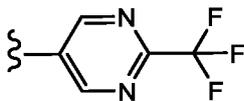


15 [0247] EE98. Соединение согласно EE96, где R<sup>6</sup> представляет собой:



[0248] EE99. Соединение согласно EE95, где R<sup>6</sup> представляет собой пиримидинил.

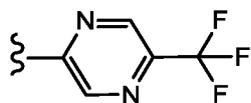
[0249] EE100. Соединение согласно EE99, где R<sup>6</sup> представляет собой:



20

[0250] EE101. Соединение согласно EE95, где R<sup>6</sup> представляет собой пиазинил.

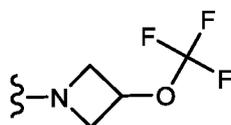
[0251] EE102. Соединение согласно EE101, где R<sup>6</sup> представляет собой:



[0252] EE103. Соединение согласно любому из EE1-EE92, где R<sup>6</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл.

[0253] EE104. Соединение согласно EE103, где R<sup>6</sup> представляет собой 4-членный гетероцикл.

[0254] EE105. Соединение согласно EE104, где R<sup>6</sup> представляет собой:

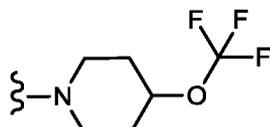


10

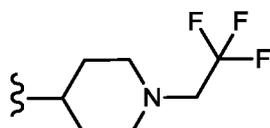
[0255] EE106. Соединение согласно EE103, где R<sup>6</sup> представляет собой 5-членный гетероцикл.

[0256] EE107. Соединение согласно EE103, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероцикл.

15 [0257] EE108. Соединение согласно EE107, где R<sup>6</sup> представляет собой:



[0258] EE109. Соединение согласно EE107, где R<sup>6</sup> представляет собой:



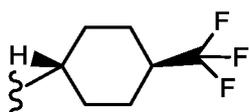
20

[0259] EE110. Соединение согласно EE103, где R<sup>6</sup> представляет собой 7-членный гетероцикл.

[0260] EE111. Соединение согласно любому из EE1-EE92, где R<sup>6</sup> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил.

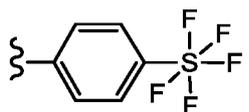
25 [0261] EE112. Соединение согласно EE111, где R<sup>6</sup> представляет собой (C<sub>6</sub>)циклоалкил.

[0262] EE113. Соединение согласно EE112, где R<sup>6</sup> представляет собой:

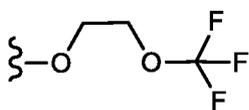


[0263] EE114. Соединение согласно любому из EE1-92, где  $R^6$  представляет собой фенил.

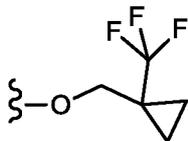
5 [0264] EE115. Соединение согласно EE114, где  $R^6$  представляет собой:



[0265] EE116. Соединение согласно любому из EE1-92, где  $R^6$  представляет собой:



10 [0266] EE117. Соединение согласно любому из EE1-92, где  $R^6$  представляет собой:

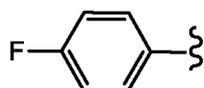


[0267] EE118. Соединение согласно любому из EE1-92, где  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

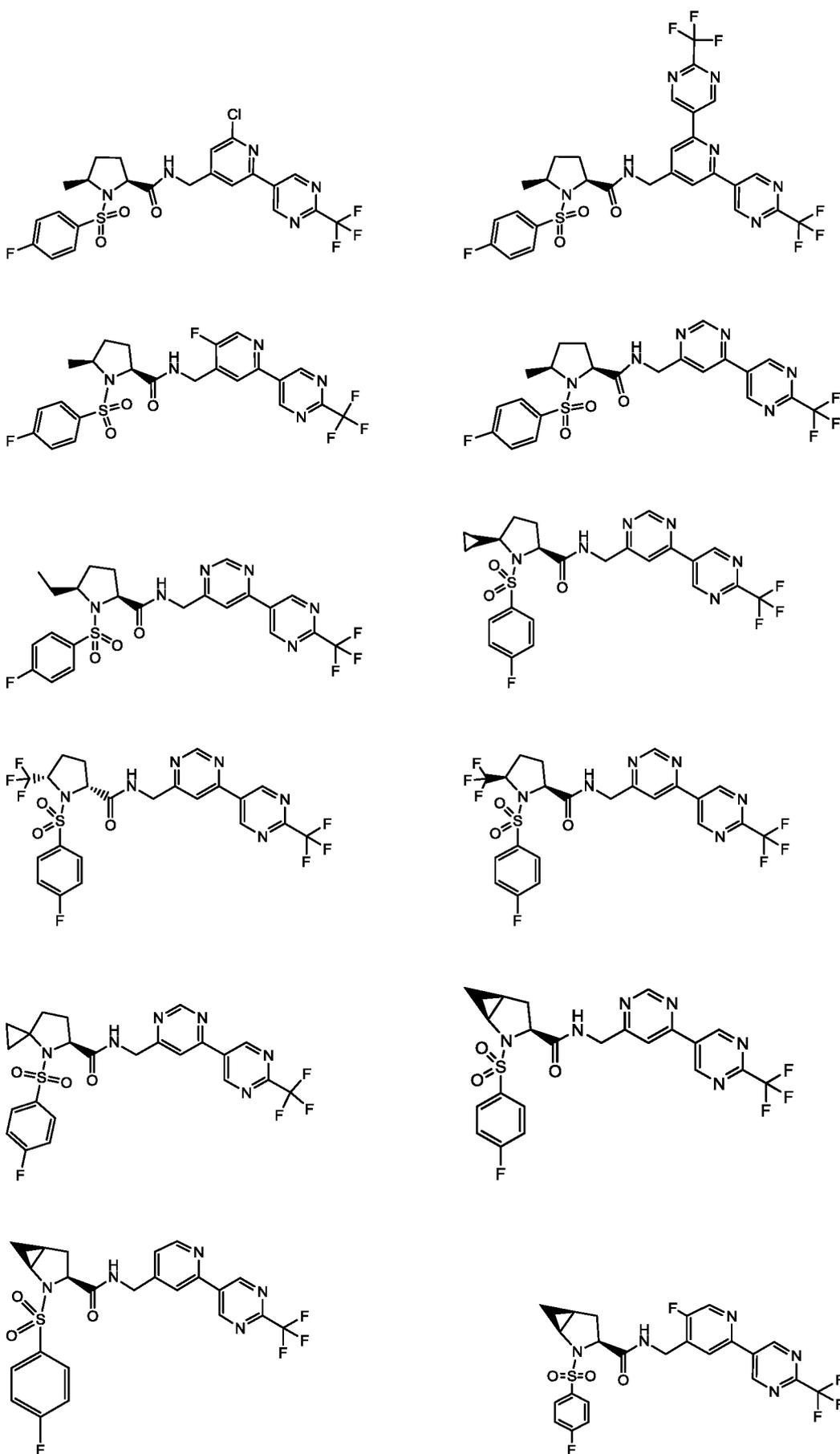
15 [0268] EE119. Соединение согласно любому из EE1-92, где  $R^7$  представляет собой  $(C_3-C_7)$ циклоалкил.

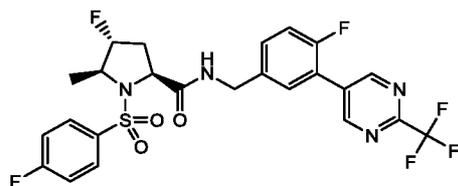
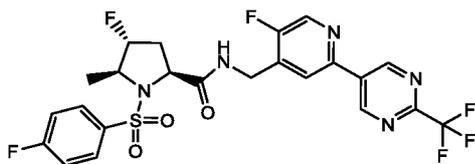
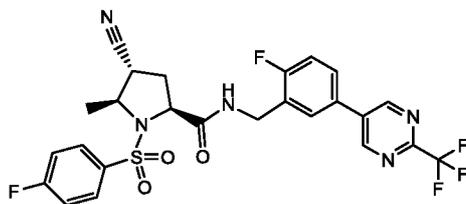
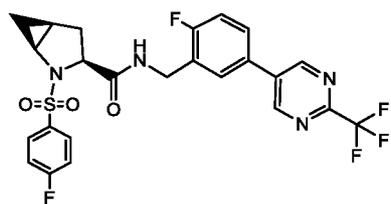
[0269] EE120. Соединение согласно EE119, где  $R^7$  представляет собой  $(C_3)$ циклоалкил.

20 [0270] EE121. Соединение согласно любому из EE1-120, где  $R^1$  представляет собой:

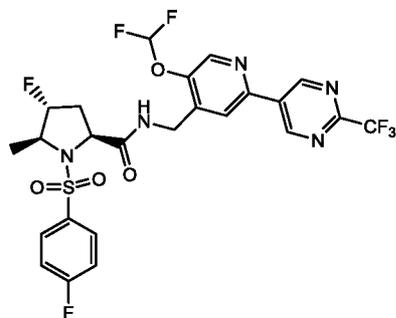
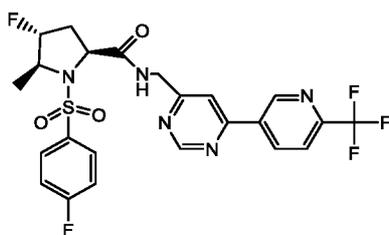
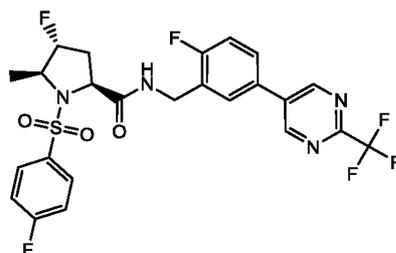
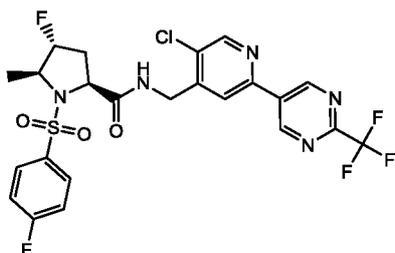
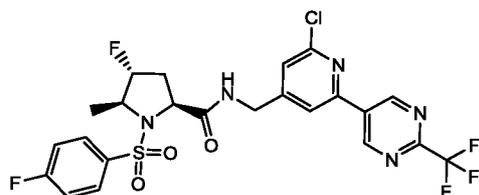
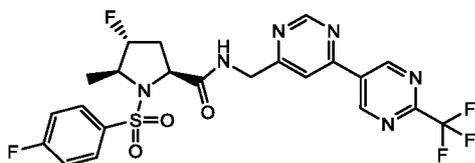
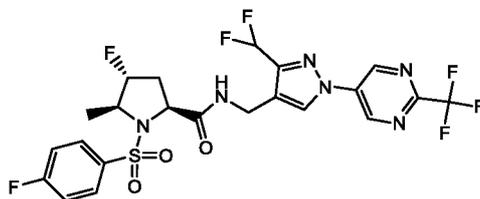
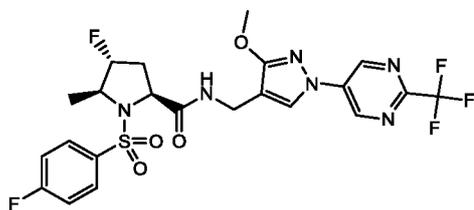


[0271] EE122. Соединение согласно EE1, которое представляет собой:

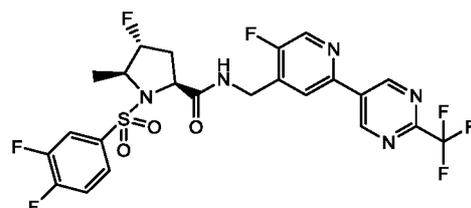
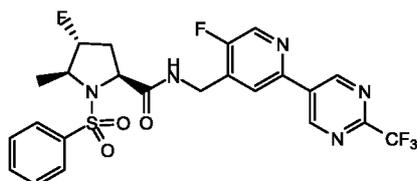
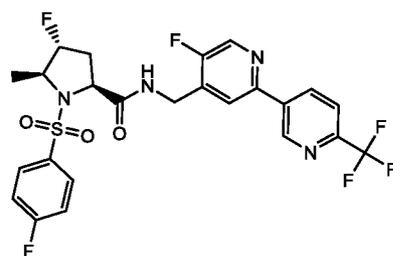
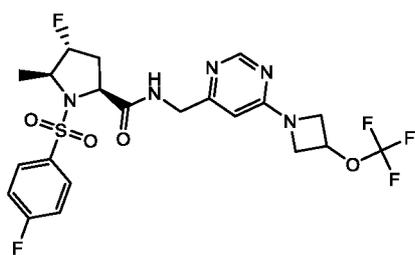




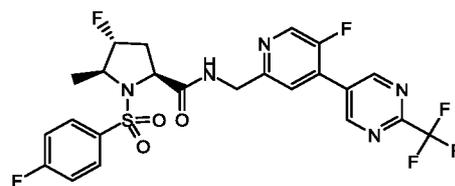
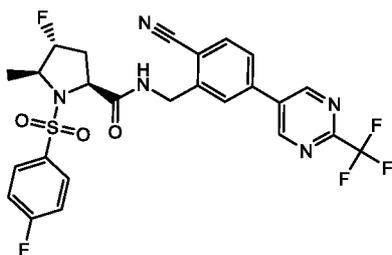
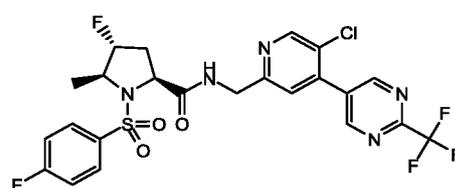
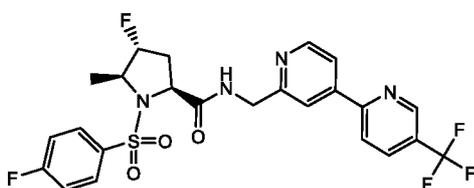
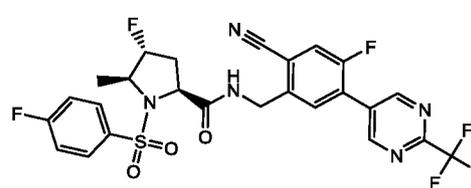
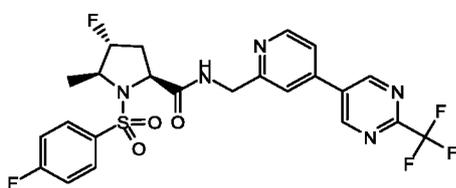
5



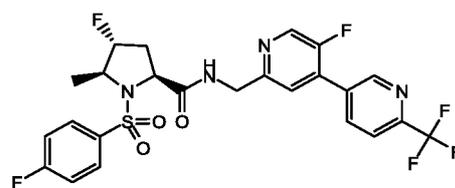
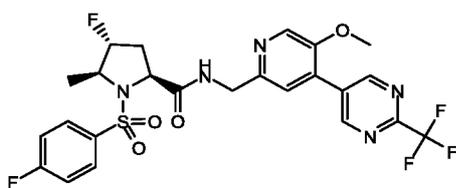
10

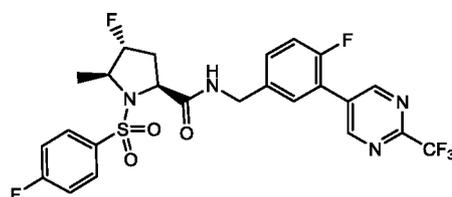
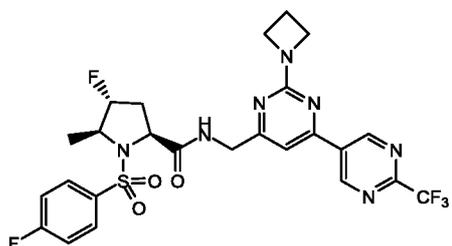
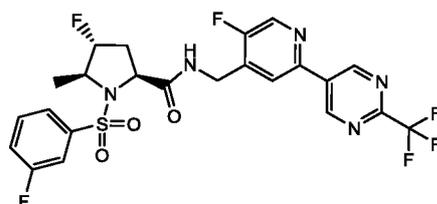
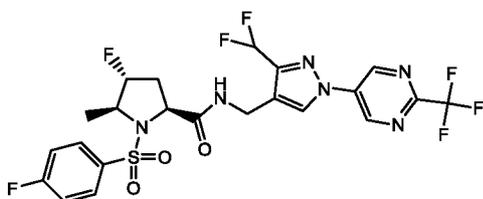
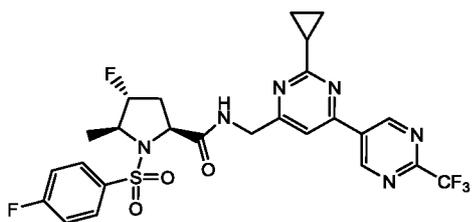


5

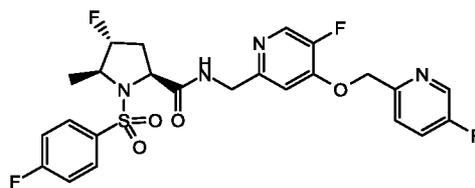
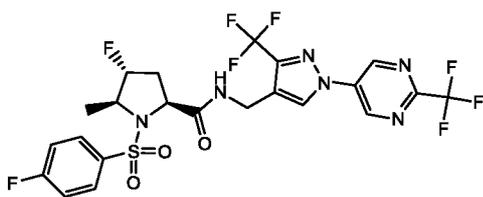
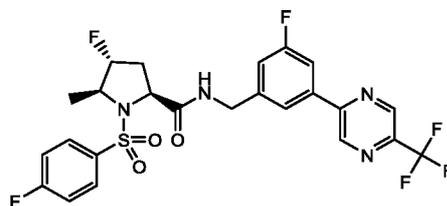
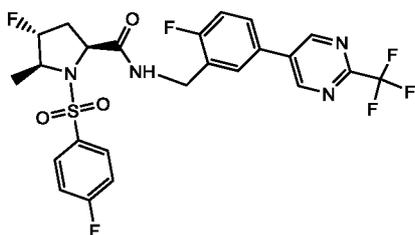


10

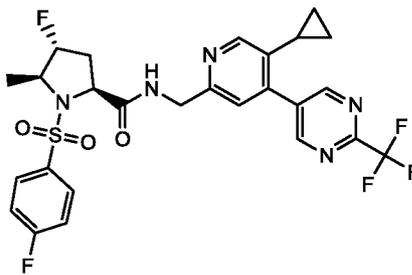
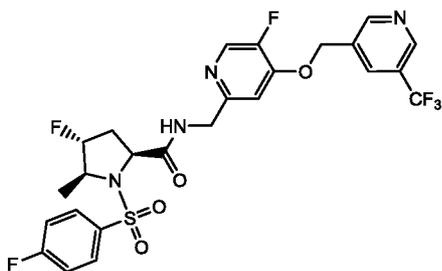


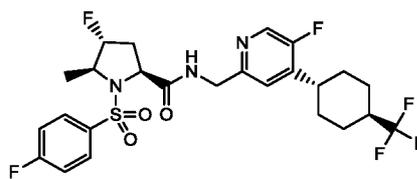
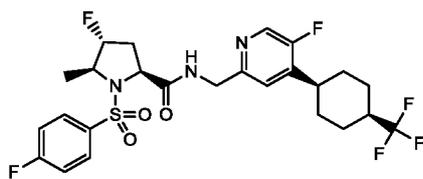
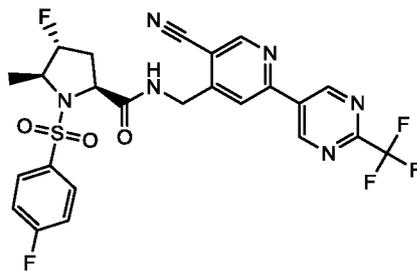
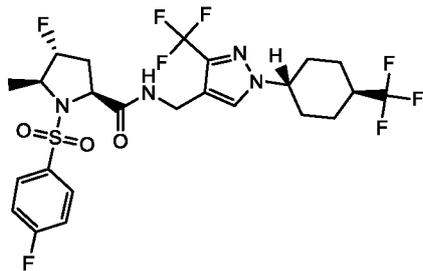


5

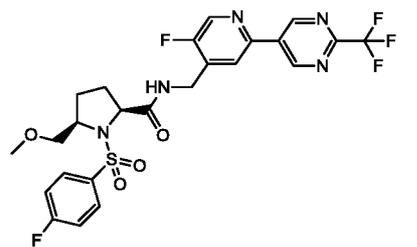
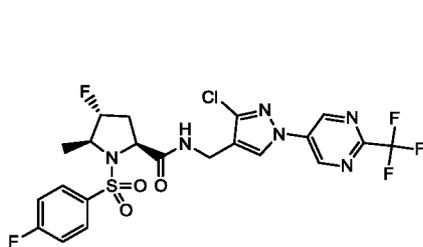
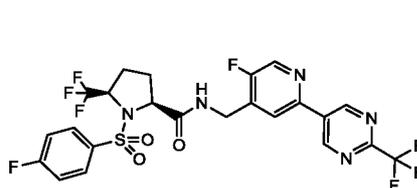
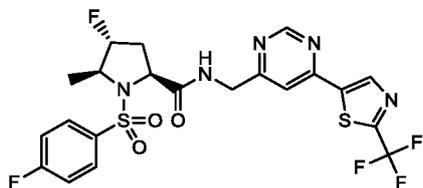
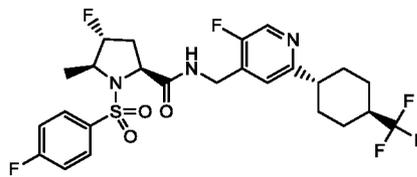
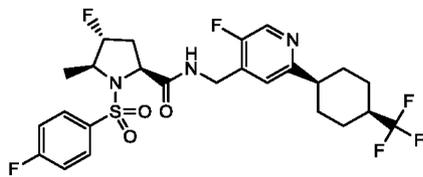


10 или

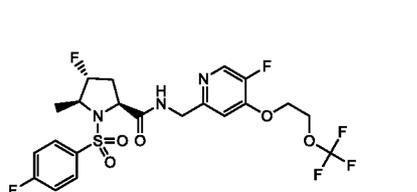
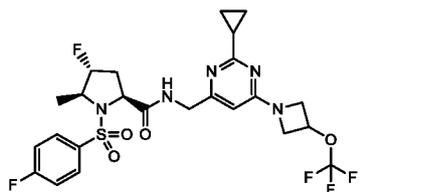


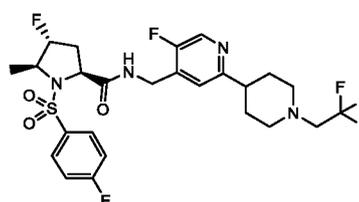
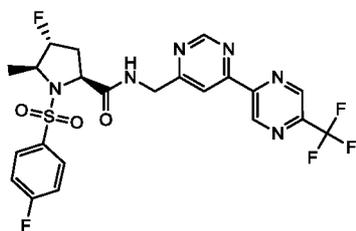
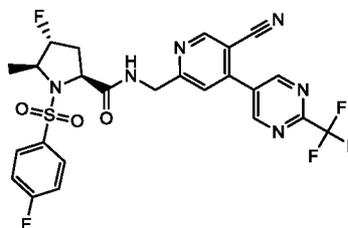
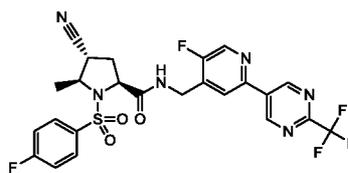
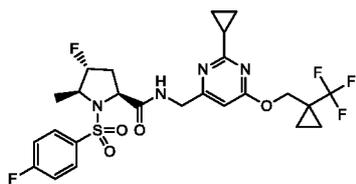


5



10





5

или

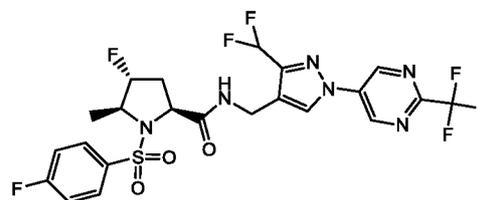
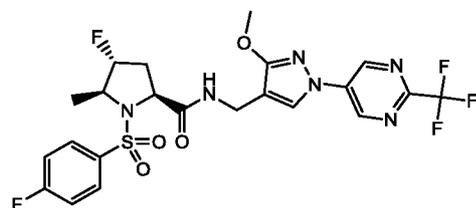
;

или его соль.

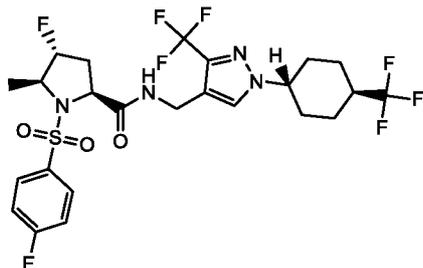
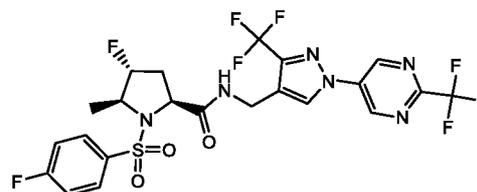
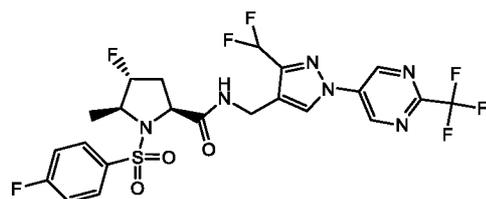
[0272] EE123.

Соединение согласно EE2, которое представляет

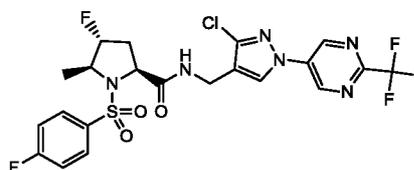
собой:



10



или

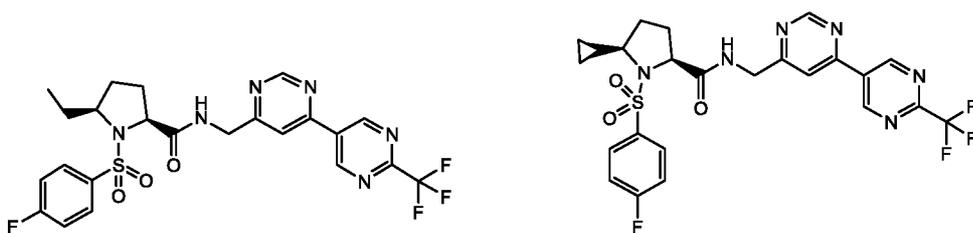
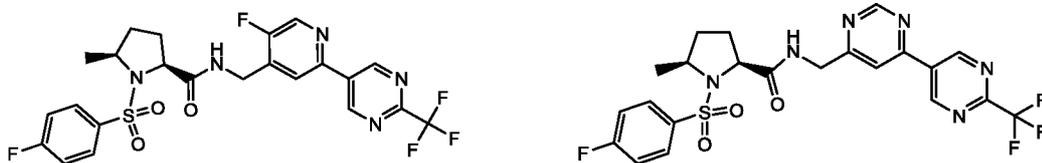
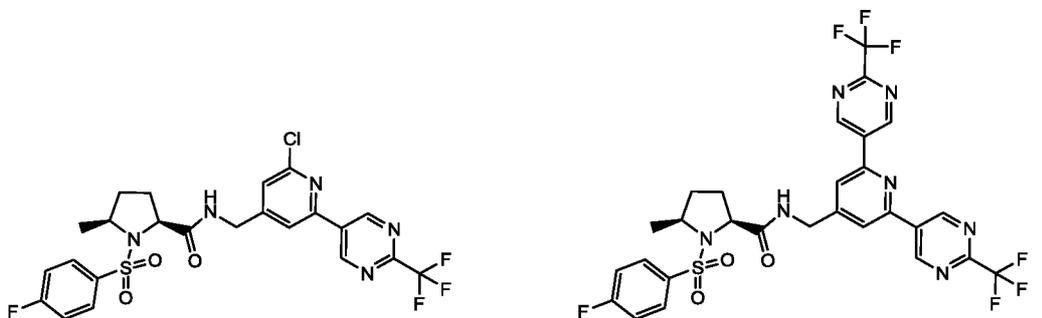


;

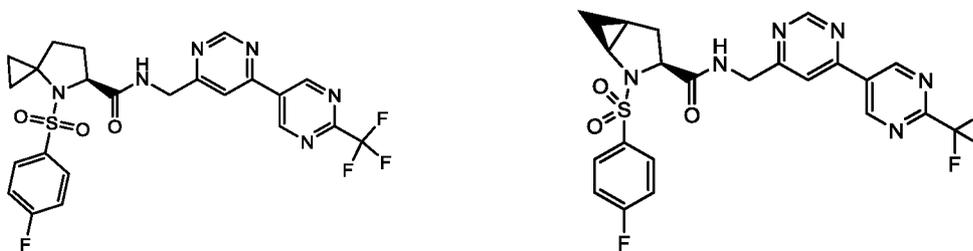
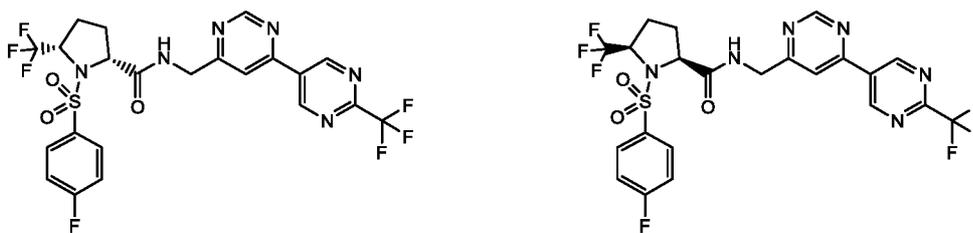
или его соль.

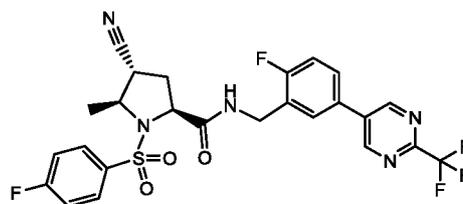
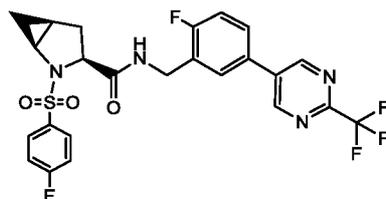
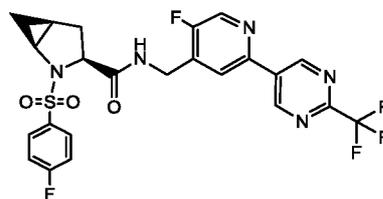
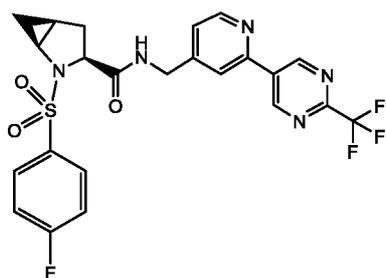
[0273] EE124. Соединение согласно EE8, которое представляет собой:

5

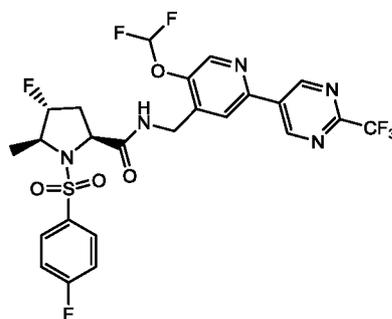
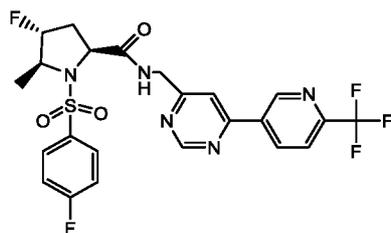
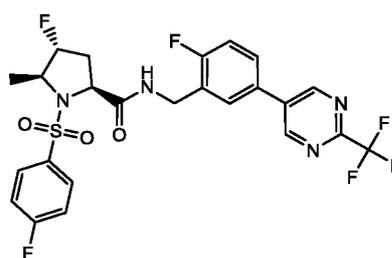
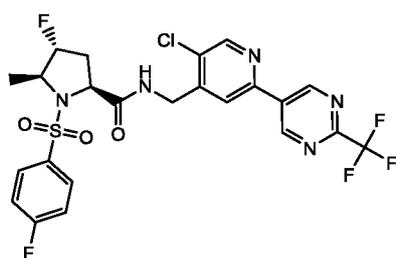
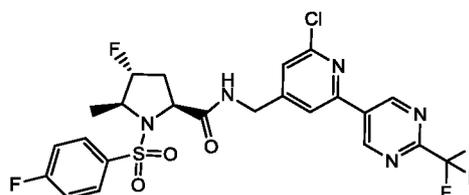
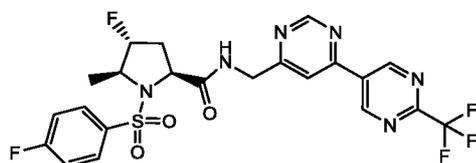
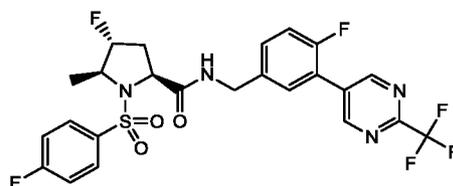
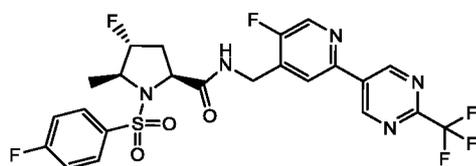


10

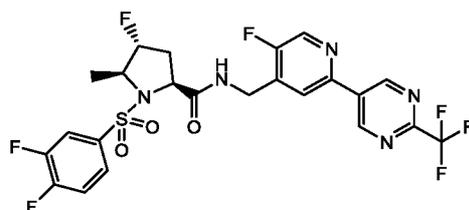
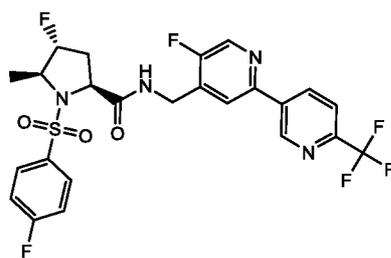
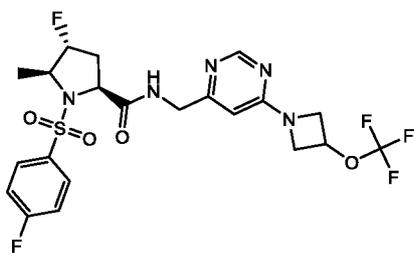




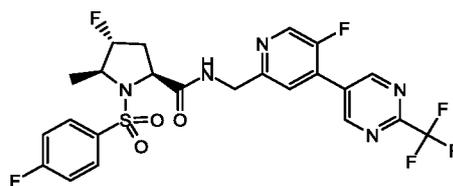
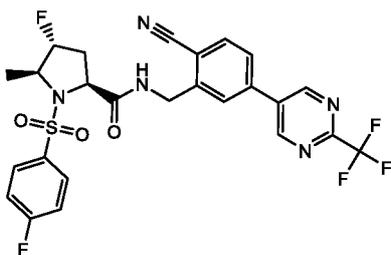
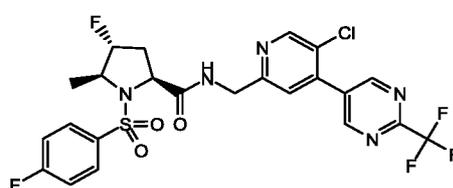
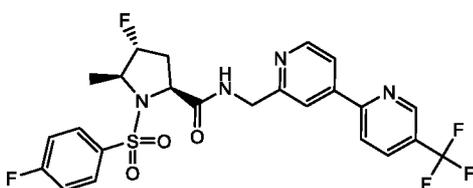
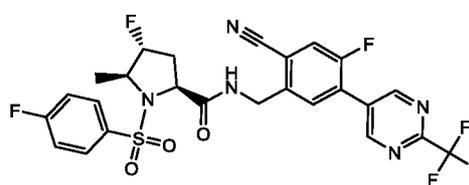
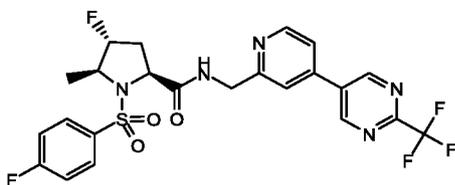
5



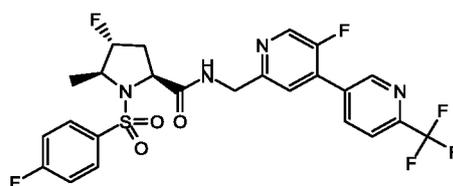
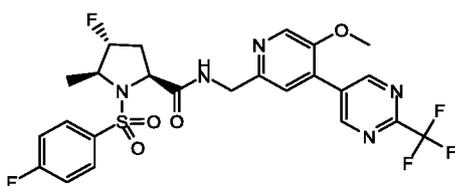
10

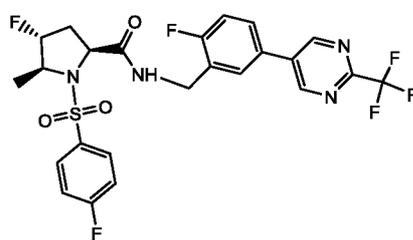
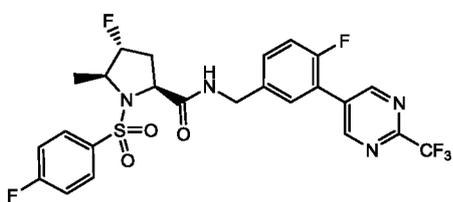
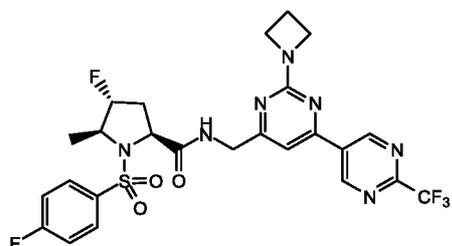
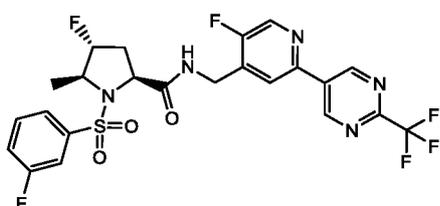
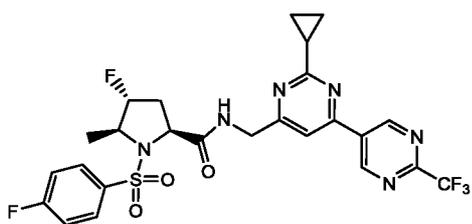


5

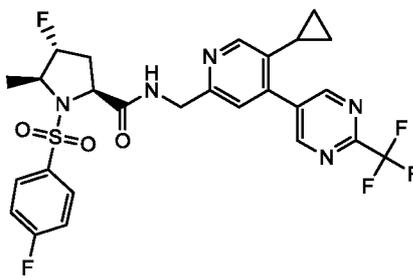
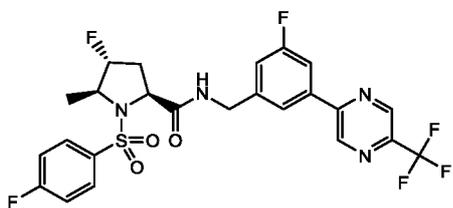


10

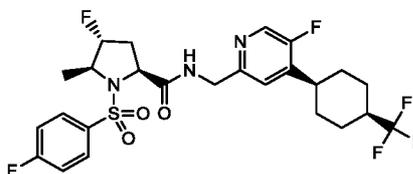
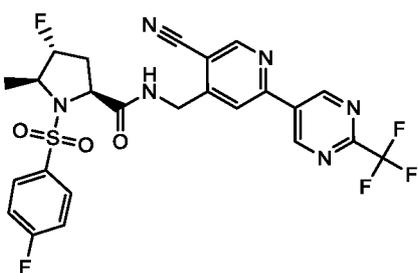


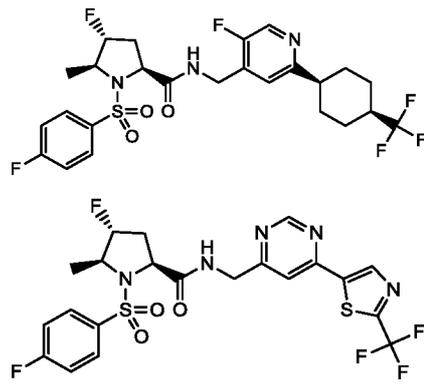
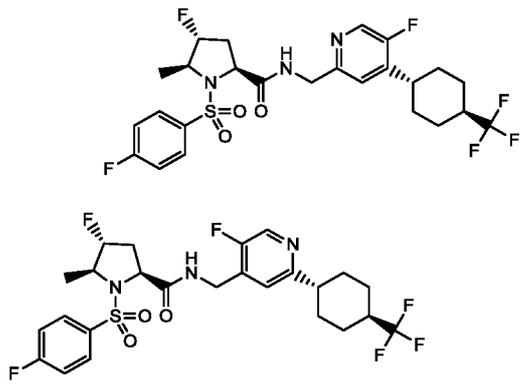


ИЛИ

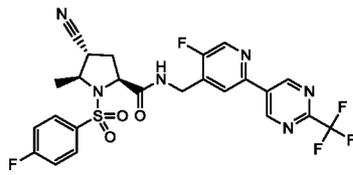
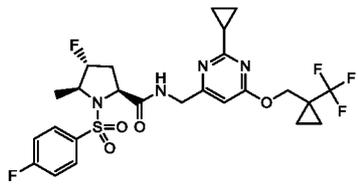
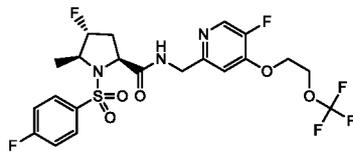
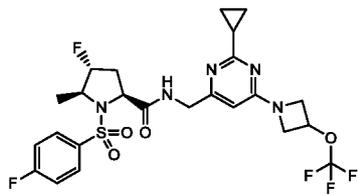
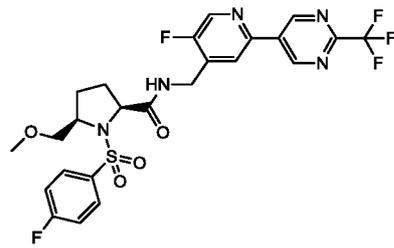
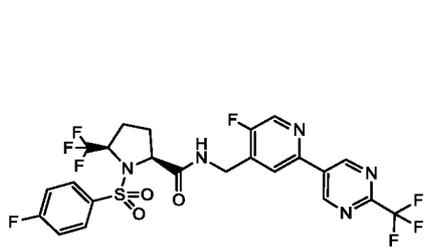


5

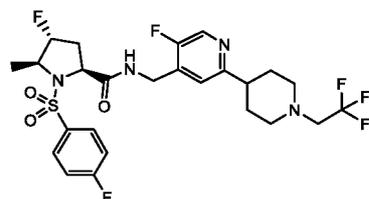
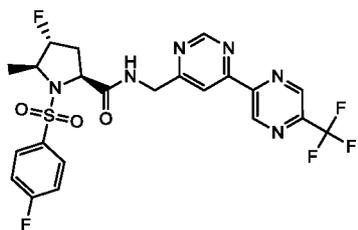
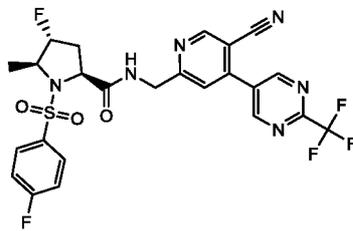
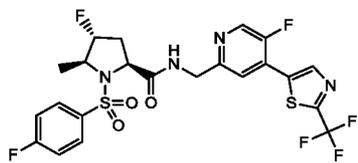




5



10

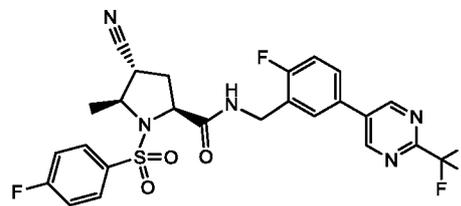
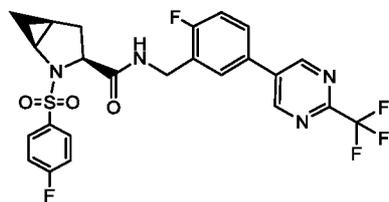


ИЛИ

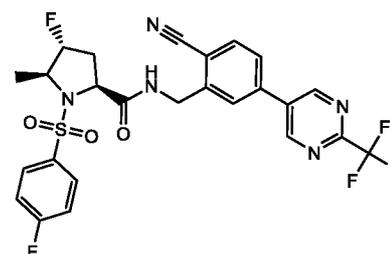
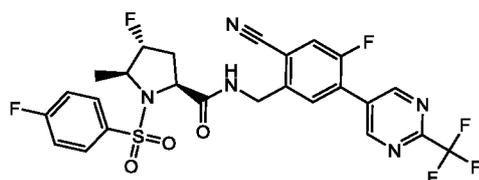
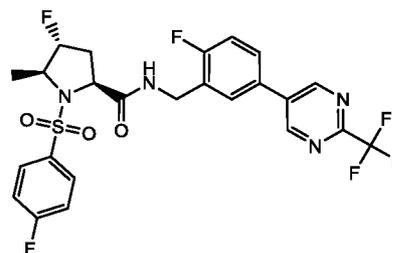
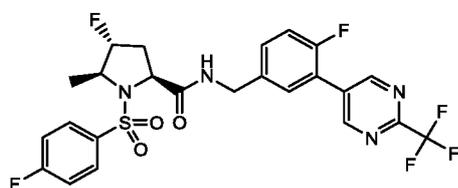
;

или его соль.

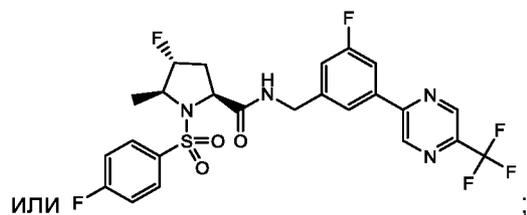
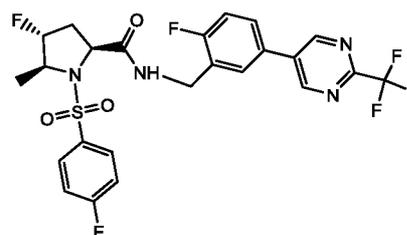
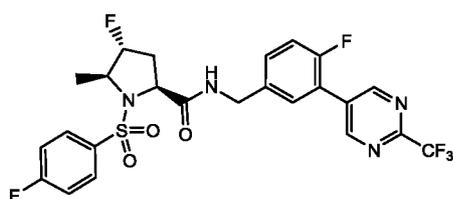
[0274] EE125. Соединение согласно EE39, которое представляет собой:



5



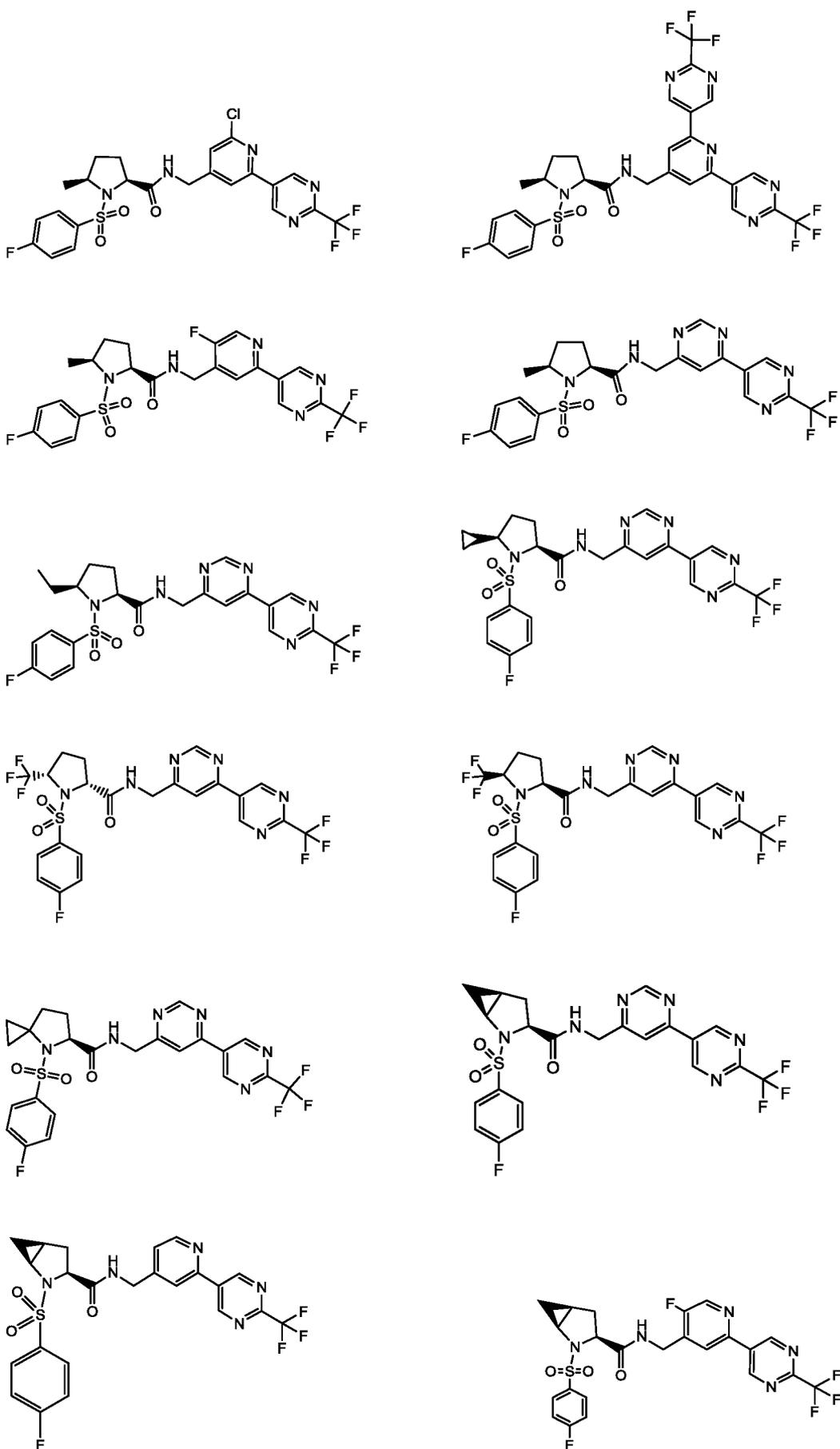
10

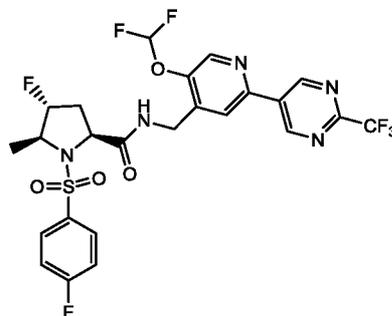
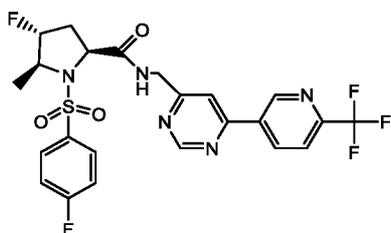
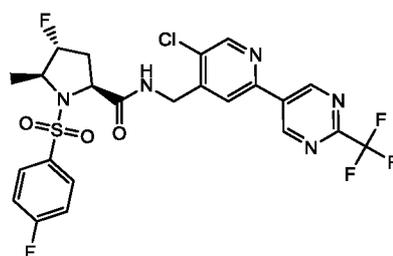
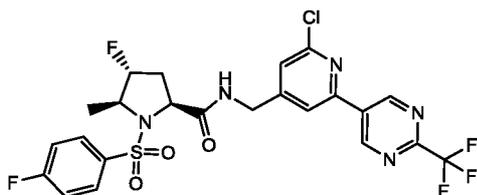
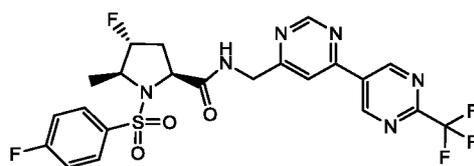
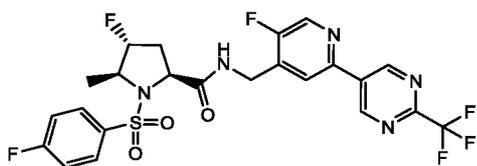


или его соль.

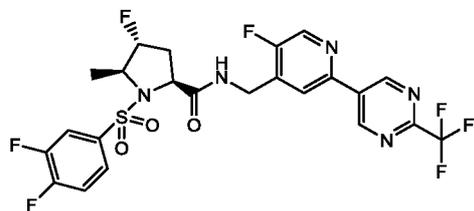
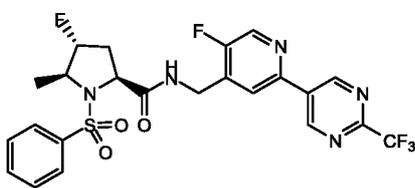
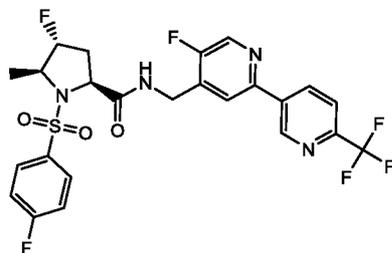
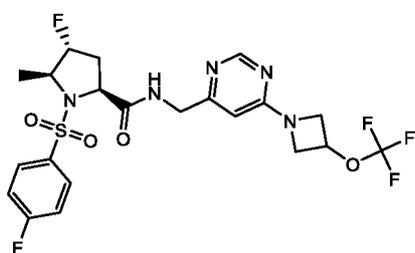
[0275] EE126. Соединение согласно EE48, которое представляет собой:

15

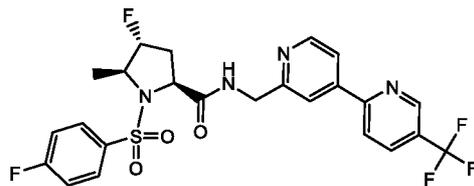
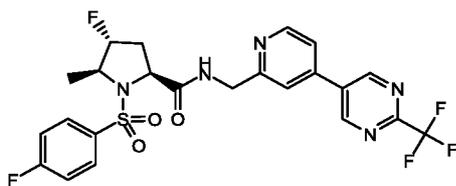


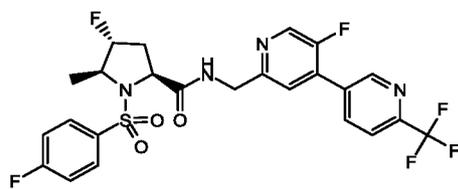
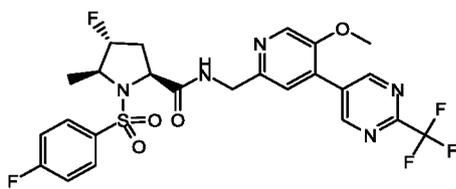
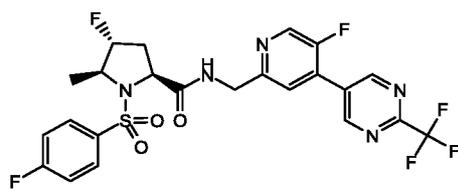
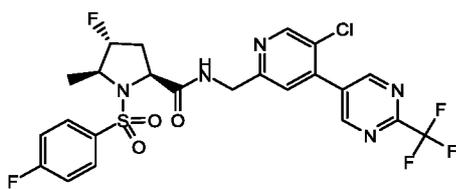


5

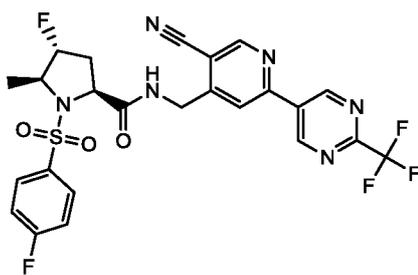
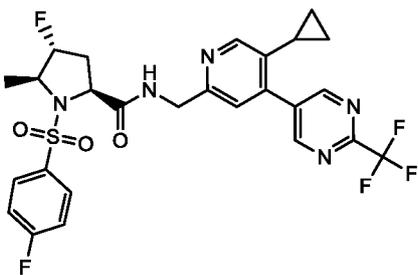
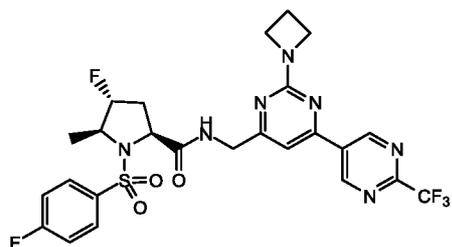
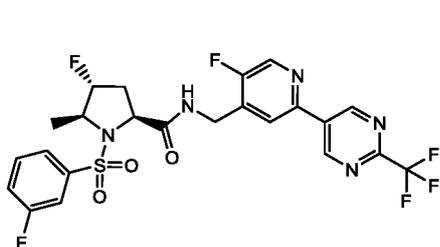
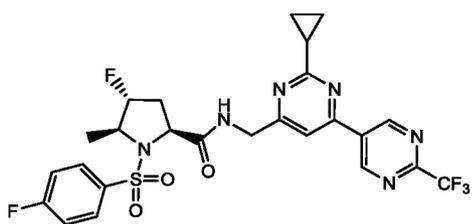


10

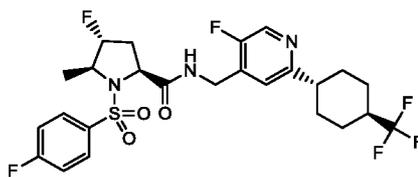
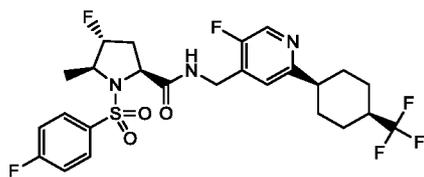
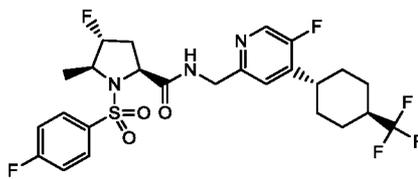
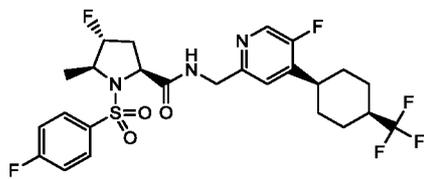


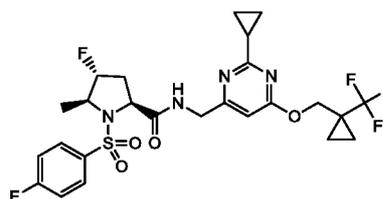
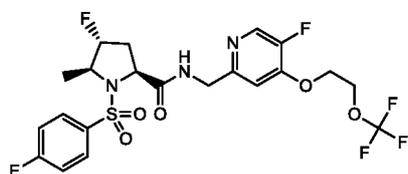
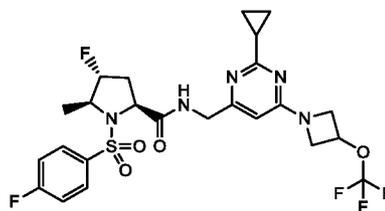
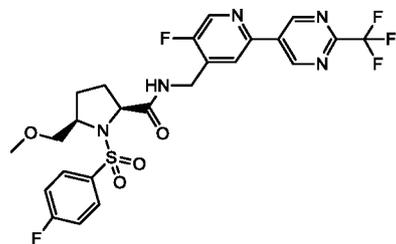
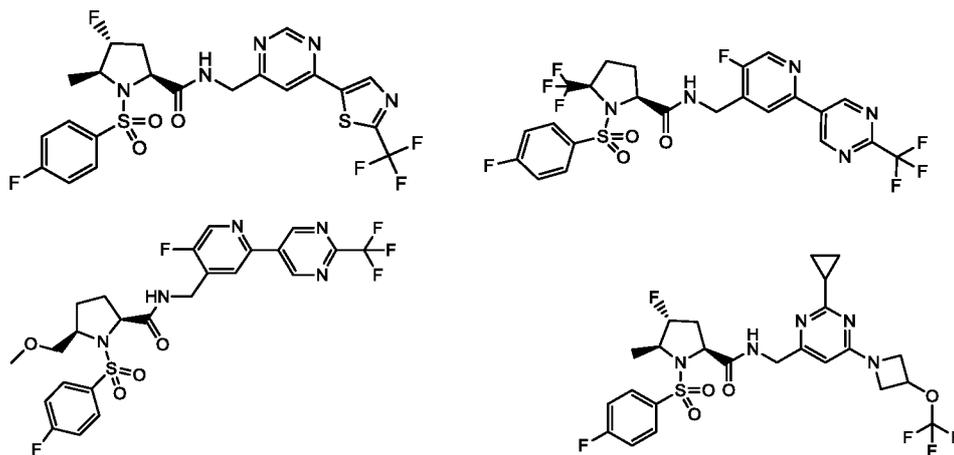


5

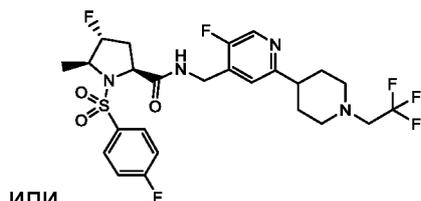
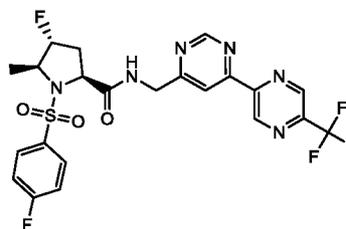
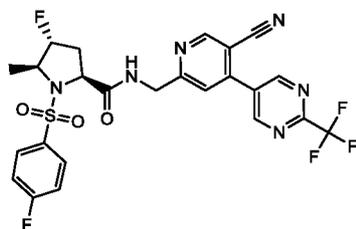
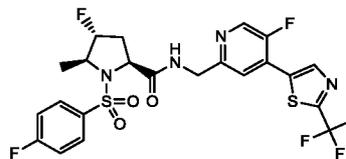
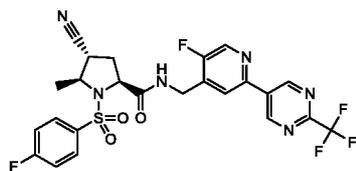


10





5



или

;

или его соль.

10

[0276] EE127.

Соединение

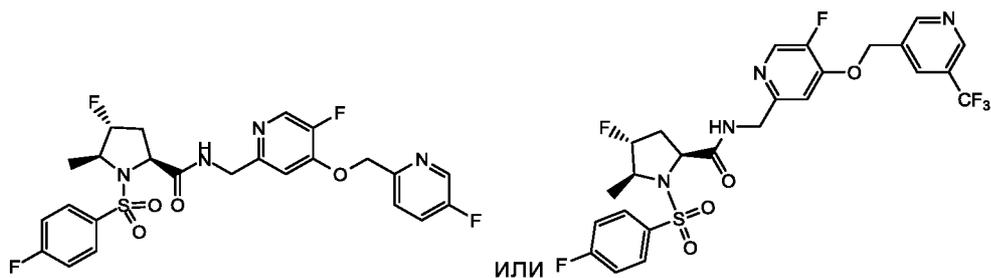
согласно

EE1,

где

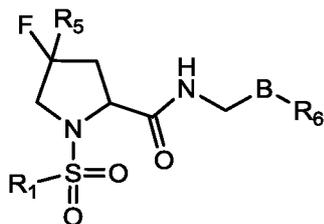
соединение

представляет собой:



или его соль.

[0277] EE128. соединение формулы VI:



5 VI,

где:

V представляет собой V<sup>2</sup> или V<sup>3</sup>;

10 V<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 V<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикпил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

20 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

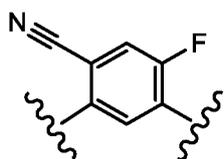
25 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный

гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

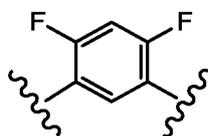
$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

- 5  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил, 10  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или его соль.

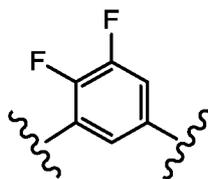
[0278] EE129. Соединение согласно EE128, где  $B^2$  представляет собой:



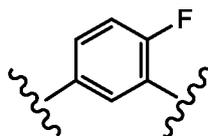
- 15 [0279] EE130. Соединение согласно EE128, где  $B^2$  представляет собой:



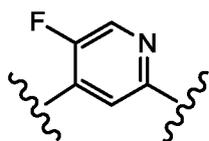
[0280] EE131. Соединение согласно EE128, где  $B^2$  представляет собой:



- 20 [0281] EE132. Соединение согласно EE128, где  $B^2$  представляет собой:



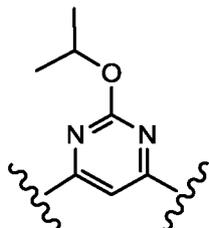
- 25 [0282] EE133. Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет собой:



[0283] EE134.

Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет

собой:

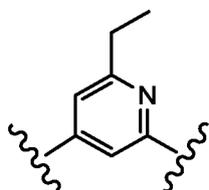


5

[0284] EE135.

Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет

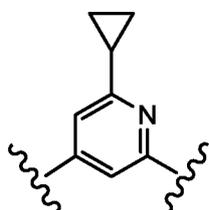
собой:



[0285] EE136.

Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет

собой:

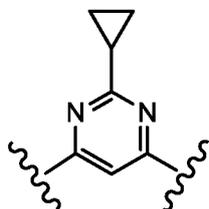


10

[0286] EE137.

Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет

собой:

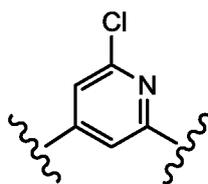


[0287] EE138.

Соединение согласно EE128, где  $B^3$  представляет

15

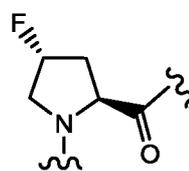
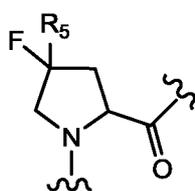
собой:



[0288] EE139. Соединение согласно любому из EE128-EE138, где  $R^5$  представляет собой H.

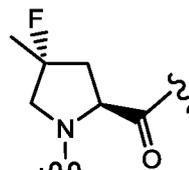
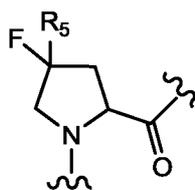
5 [0289] EE140. Соединение согласно любому из EE128-EE138, где  $R^5$  представляет собой ( $C_1-C_6$ )алкил.

[0290] EE141. Соединение согласно EE139, где группа



представляет собой:

[0291] EE142. Соединение согласно EE140, где группа

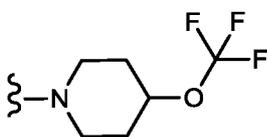


представляет собой:

10 [0292] EE143. Соединение согласно любому из EE128-142, где  $R^6$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл.

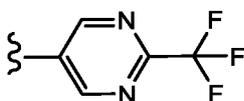
[0293] EE144. Соединение согласно EE143, где  $R^6$  представляет собой 6-членный гетероцикл.

15 [0294] EE145. Соединение согласно EE144, где  $R^6$  представляет собой:

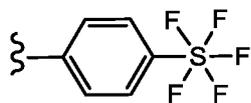


[0295] EE146. Соединение согласно любому из EE128-EE142, где  $R^6$  представляет собой 6-членный гетероарил.

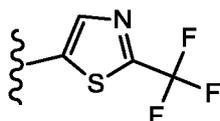
20 [0296] EE147. Соединение согласно EE146, где  $R^6$  представляет собой:



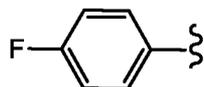
[0297] EE148. Соединение согласно любому из EE128-EE142, где R<sup>6</sup> представляет собой:



5 [0298] EE149. Соединение согласно любому из EE128-EE142, где R<sup>6</sup> представляет собой:

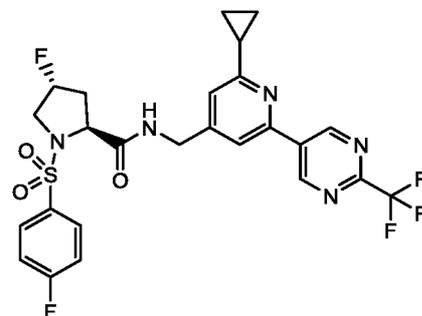
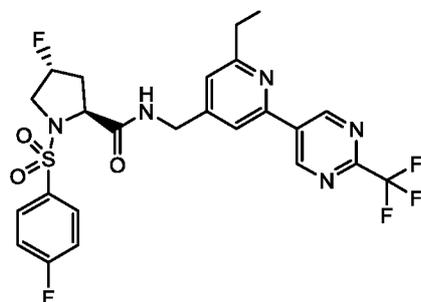
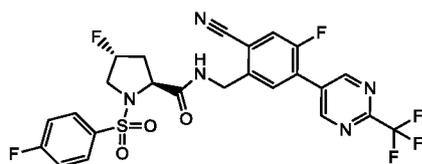
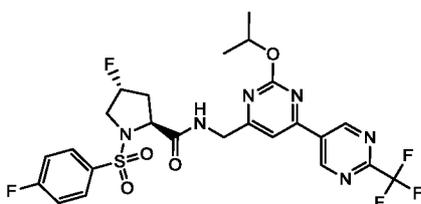
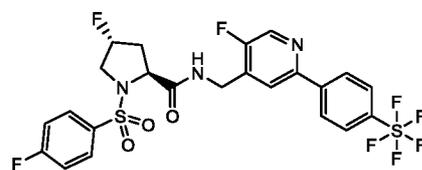
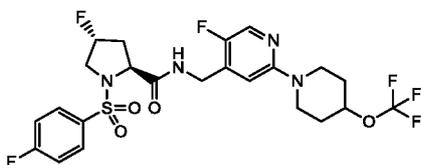


[0299] EE150. Соединение согласно любому из EE128-EE149, где R<sup>1</sup> представляет собой:

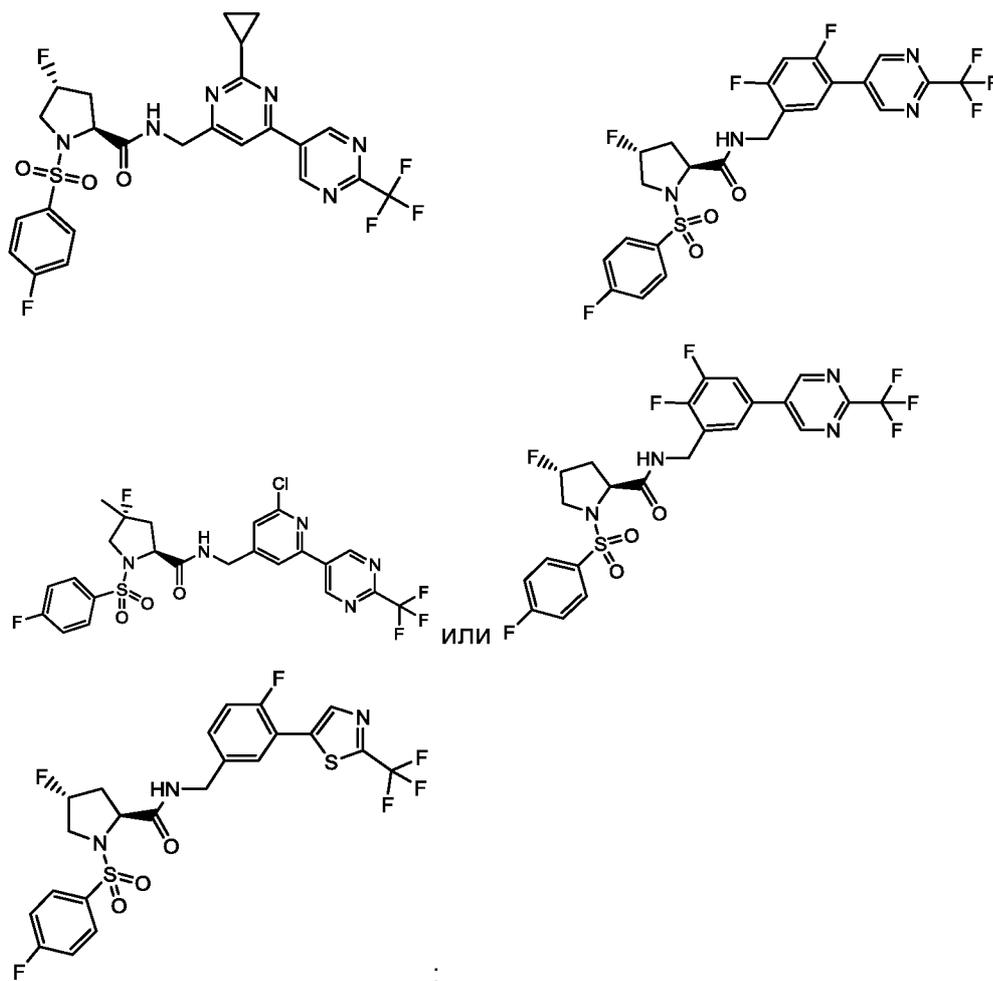


10

[0300] EE151. Соединение согласно EE128, где соединение представляет собой:

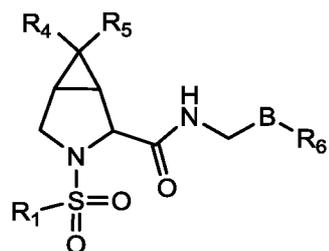


15



или его соль.

5 [0301] EE152. Соединение формулы VII:



VII,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

10 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой,  
 5 независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбраны среди следующих: H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

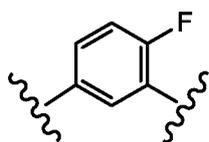
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или  
 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

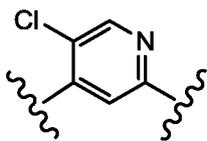
R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,  
 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;  
 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

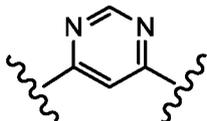
[0302] EE153. Соединение согласно EE152, где B<sup>2</sup> представляет собой:



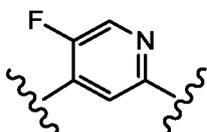
30 [0303] EE154. Соединение согласно EE152, где B<sup>3</sup> представляет собой:



[0304] EE155. Соединение согласно EE152, где  $B^3$  представляет собой:



5 [0305] EE156. Соединение согласно EE152, где  $B^3$  представляет собой:

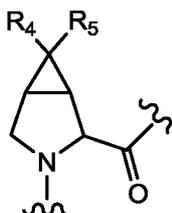


[0306] EE157. Соединение согласно любому из EE152-EE156, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $CH_3$ .

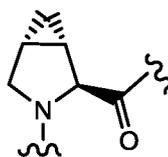
10 [0307] EE158. Соединение согласно любому из EE152-EE156, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой галоген.

[0308] EE159. Соединение согласно EE158, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой фтор.

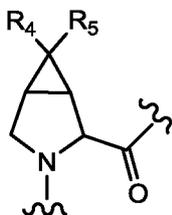
15 [0309] EE160. Соединение согласно любому из EE152-EE156, где группа



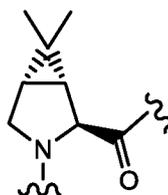
представляет собой:



[0310] EE161. Соединение согласно любому из EE152-156, где группа



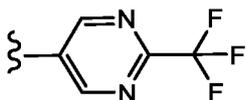
представляет собой:



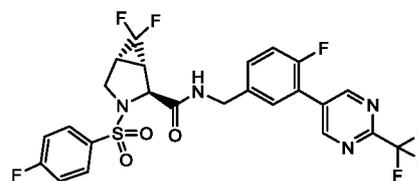
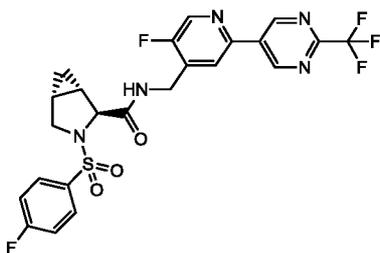
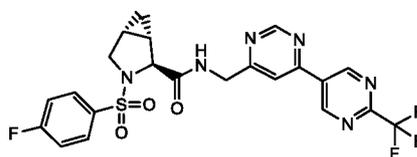
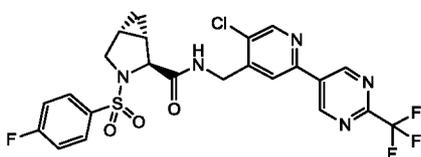
20 [0311] EE162. Соединение согласно любому из EE152-EE156, где группа



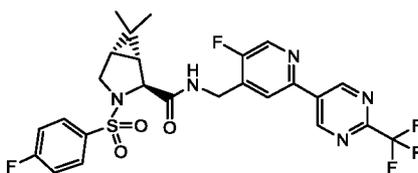
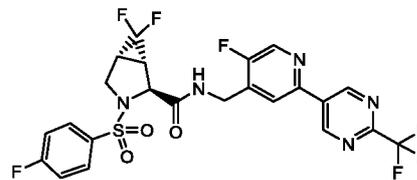
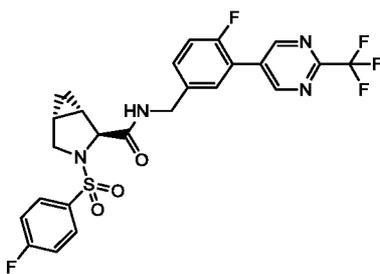
[0312] EE163. Соединение согласно любому из EE152-EE162, где R<sup>6</sup> представляет собой:



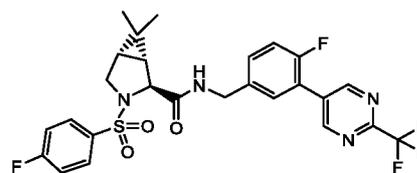
5 [0313] EE164. Соединение согласно EE152, где соединение представляет собой:

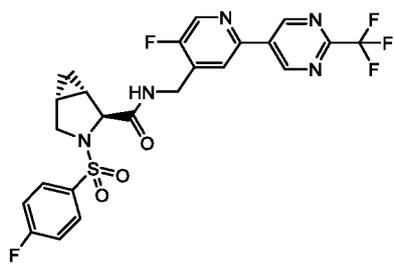


10



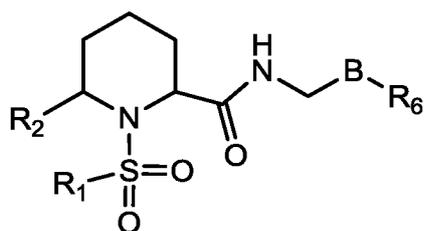
ИЛИ





или его соль.

[0314] EE165. Соединение формулы VIII:



5 VIII,

где:

B представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

10  $B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

15  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероцикпил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или  $(C_3-C_7)$ гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

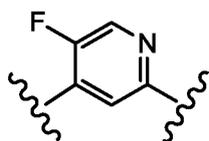
25  $R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный

гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

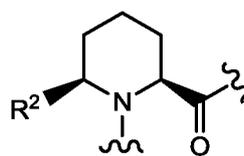
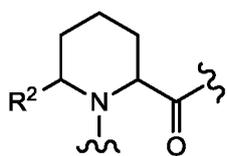
- 5  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил, 10  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или его соль.

[0315] EE166. Соединение согласно EE165, где  $B^3$  представляет собой:



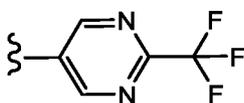
- 15 [0316] EE167. Соединение согласно любому из EE165-EE166, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

[0317] EE168. Соединение согласно любому из EE165-EE167, где группа

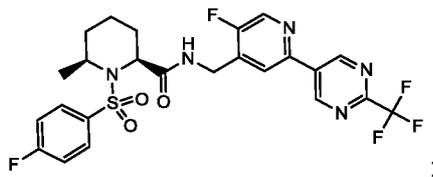


представляет собой:

- 20 [0318] EE169. Соединение согласно любому из EE165-EE168, где  $R^6$  представляет собой:



[0319] EE170. Соединение согласно EE165, где соединение представляет собой:



25

или его соль.

- [0320] EE171. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.
- 5 [0321] EE172. Соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственной терапии.
- [0322] EE173. Соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.
- 10 [0323] EE174. Соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.
- [0324] EE175. Способ лечения заболевания органов дыхания у млекопитающего, включающий введение соединения, описанного в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему.
- 15 [0325] EE176. Соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемая соль для модуляции активности TRPA1.
- [0326] EE177. Соединение, описанное в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1.
- 20 [0327] EE178. Соединение согласно EE177, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.
- 25 [0328] EE179. Соединение согласно EE177, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.
- 30 [0329] EE180. Применение соединения, описанного в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, которое опосредовано активностью TRPA1.
- 35 [0330] EE181. Применение согласно EE180, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание,

заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

5 [0331] EE182. Применение согласно EE180, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

10 [0332] EE183. Способ модуляции активности TRPA1, включающий контактирование TRPA1 с соединением, описанным в любом из EE1-EE170, или с его солью.

15 [0333] EE184. Способ лечения у млекопитающего заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, включающий введение соединения, описанного в любом из EE1-EE170, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему.

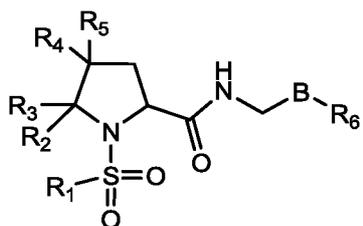
20 [0334] EE185. Способ согласно EE184, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

25 [0335] EE186. Способ согласно EE184, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0336] EE187. Соединение согласно любому из предыдущих воплощений EE1-EE170, где соль соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

30 [0337] В другом аспекте данное изобретение предлагает соединения формулы I, описанные в данном документе ниже как третье воплощение данного изобретения (воплощение "EEE1").

[0338] EEE1. Соединение формулы I:



I

где:

B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

5 B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

10 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

20 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

30 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

10  $R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

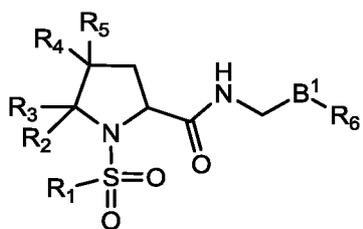
$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди

15 следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

или его соль.

[0339] Также дополнительные воплощения данного изобретения изложены ниже.

20 [0340] EEE2. Соединение согласно EEE1, где указанное соединение имеет формулу II:



II,

где:

25  $B^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

30  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной

группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

5 R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

10 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

15

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

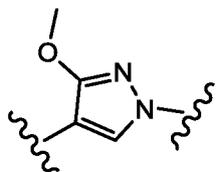
20 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

25

или его соль.

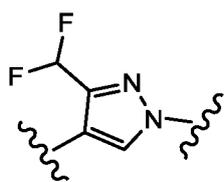
[0341] EEE3. Соединение согласно любому из EEE1 или EEE2, где B<sup>1</sup> является незамещенным или замещен пиразолилом.

[0342] EEE4. Соединение согласно любому из EEE1-3, где B<sup>1</sup> представляет собой:

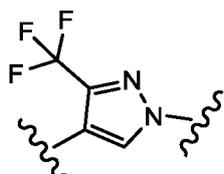


30

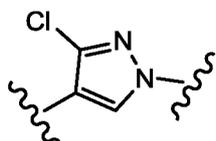
[0343] EEE5. Соединение согласно любому из EEE1-3, где B<sup>1</sup> представляет собой:



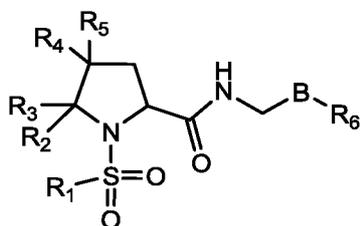
[0344] EEE6. Соединение согласно любому из EEE1-3, где  $B^1$  представляет собой:



5 [0345] EEE7. Соединение согласно любому из EEE1-3, где  $B^1$  представляет собой:



10 [0346] EEE8. Соединение согласно EEE1, где указанное соединение имеет формулу III:



III,

где:

$B$  представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

15  $B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая

из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

5 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

10 R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

15 R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

20 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

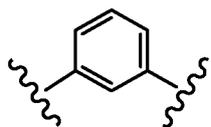
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

25 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-  
30 C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

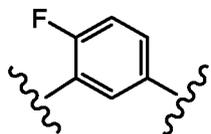
или его соль.

[0347] EEE9. Соединение согласно EEE8, где B<sup>2</sup> является незамещенным или замещен фенилом.

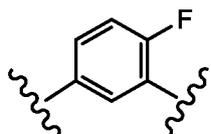
[0348] EEE10. Соединение согласно EEE9, где B<sup>2</sup> представляет собой:



[0349] EEE11.

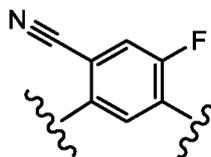
Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

[0350] EEE12.

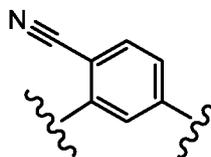
Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

5

[0351] EEE13.

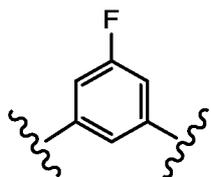
Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

[0352] EEE14.

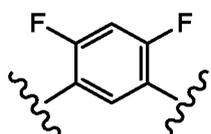
Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

10

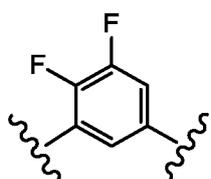
[0353] EEE15.

Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

[0354] EEE16.

Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

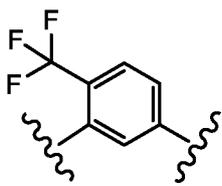
[0355] EEE17.

Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

15

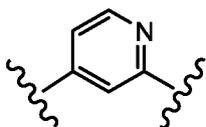
[0356] EEE18.

Соединение согласно EEE9, где  $B^2$  представляет собой:

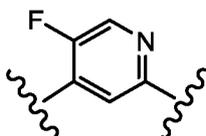


[0357] EEE19. Соединение согласно EEE8, где  $B^3$  является незамещенным или замещен 6-членным гетероарилом.

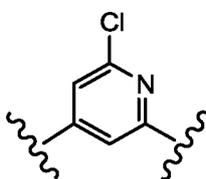
5 [0358] EEE20. Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет собой:



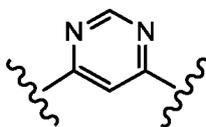
[0359] EEE21. Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет собой:



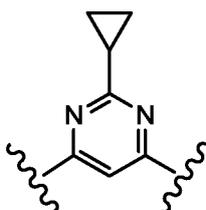
10 [0360] EEE22. Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет собой:



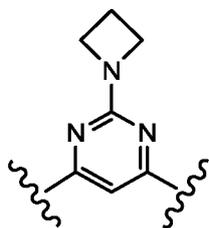
[0361] EEE23. Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет собой:



15 [0362] EEE24. Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет собой:

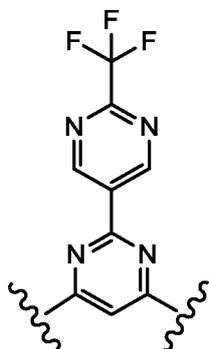


[0363] EEE25.  
с собой:



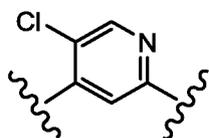
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

5 [0364] EEE26.  
с собой:



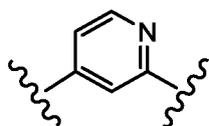
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

[0365] EEE27.  
с собой:



Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

10 [0366] EEE28.  
с собой:



Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

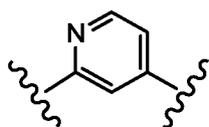
[0367] EEE29.  
с собой:



Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

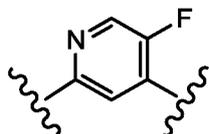
15 [0368] EEE30.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



[0369] EEE31.

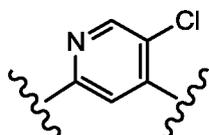
собой:



5

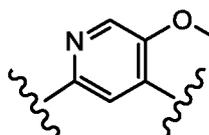
[0370] EEE32.

собой:



[0371] EEE33.

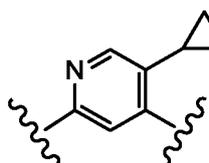
собой:



10

[0372] EEE34.

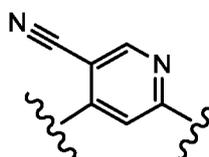
собой:



[0373] EEE35.

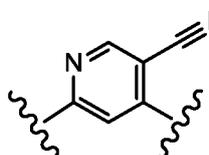
15

собой:

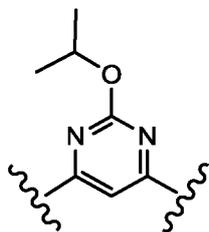


[0374] EEE36.

собой:

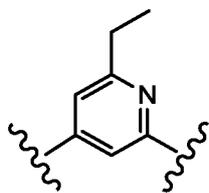
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляетСоединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

[0375] EEE37.  
с собой:



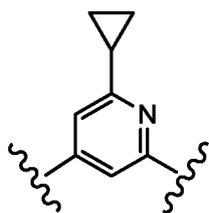
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

5 [0376] EEE38.  
с собой:



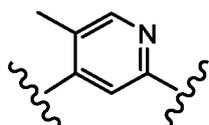
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

[0377] EEE39.  
с собой:



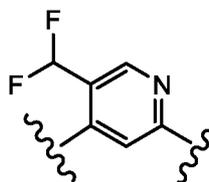
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

10 [0378] EEE40.  
с собой:



Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

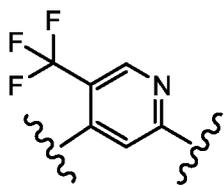
[0379] EEE41.  
с собой:



Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

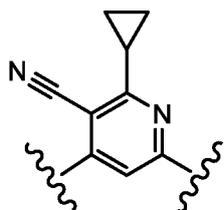
15 [0380] EEE42.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



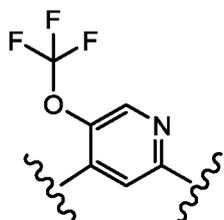
[0381] EEE43.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



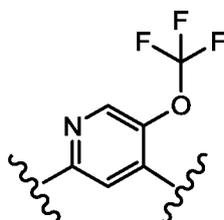
5 [0382] EEE44.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



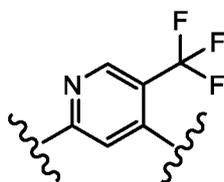
[0383] EEE45.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



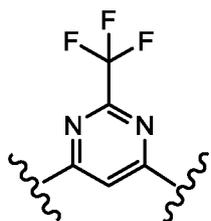
10 [0384] EEE46.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



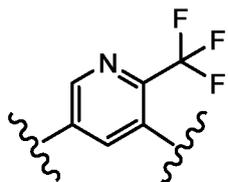
15 [0385] EEE47.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



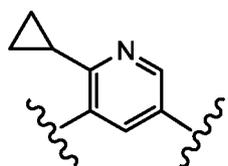
[0386] EEE48.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



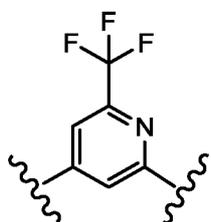
5 [0387] EEE49.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



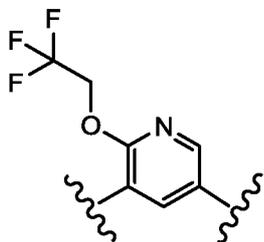
[0388] EEE50.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



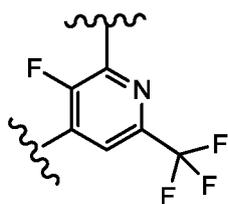
10 [0389] EEE51.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



15 [0390] EEE52.  
с собой:

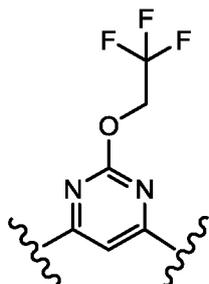
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



[0391] EEE53.

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

собой:

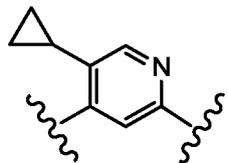


5

[0392] EEE54.

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

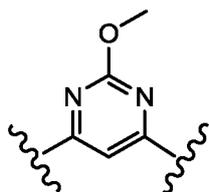
собой:



[0393] EEE55.

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

собой:

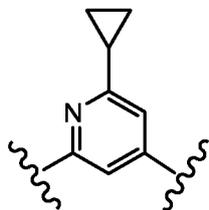


10

[0394] EEE56.

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

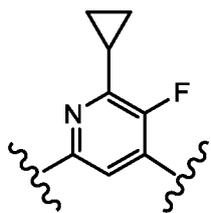
собой:



[0395] EEE57.

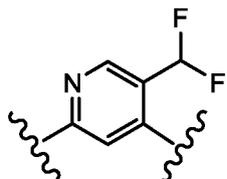
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

15 собой:



[0396] EEE58.

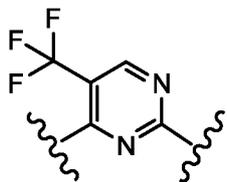
собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

5

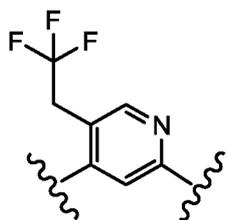
[0397] EEE59.

собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

[0398] EEE60.

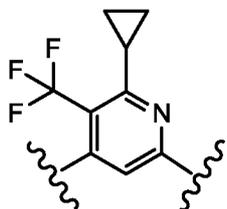
собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

10

[0399] EEE61.

собой:

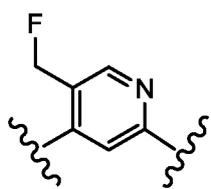
Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет

[0400] EEE62.

15

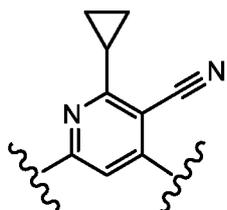
собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



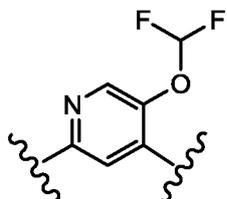
[0401] EEE63.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



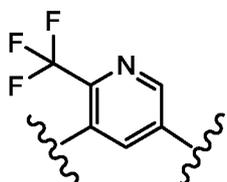
5 [0402] EEE64.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



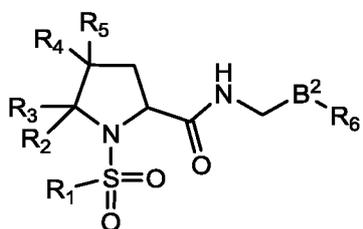
[0403] EEE65.  
с собой:

Соединение согласно EEE19, где  $B^3$  представляет



10 [0404] EEE66.  
имеет формулу IV:

Соединение согласно EEE1, где указанное соединение



IV,

15 где:

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди

следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

5 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

10 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

15 один из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> и один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

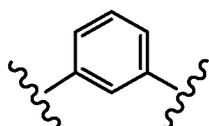
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

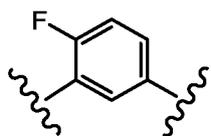
20 R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

30 [0405] EEE67. Соединение согласно EEE66, где B<sup>2</sup> представляет собой:

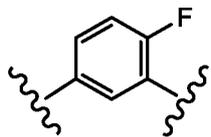


[0406] EEE68. Соединение согласно EEE66, где B<sup>2</sup> представляет собой:



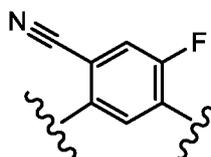
[0407] EEE69.  
собой:

Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет



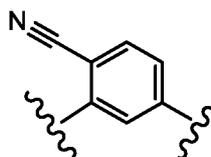
5 [0408] EEE70.  
собой:

Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет



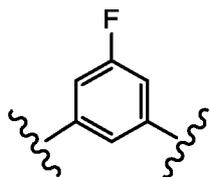
[0409] EEE71.  
собой:

Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет



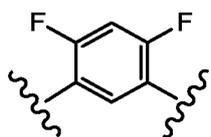
10 [0410] EEE72.  
собой:

Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет



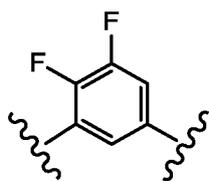
15 [0411] EEE73.  
собой:

Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет

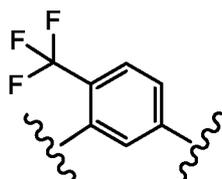


[0412] EEE74.  
собой:

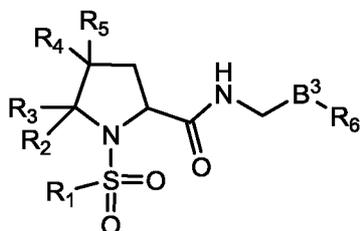
Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет



[0413] EEE75. Соединение согласно EEE66, где  $B^2$  представляет собой:



5 [0414] EEE76. Соединение согласно EEE1, где указанное соединение имеет формулу V:



V,

где:

10  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая

15 из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

20  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил; где  $(C_1-C_6)$ алкил, возможно, замещен  $O(C_1-C_6)$ алкилом;

25  $R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

5 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

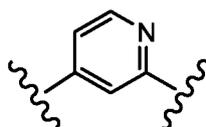
$R^6$  представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

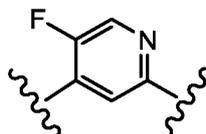
15  $R^7$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

20 или его соль.

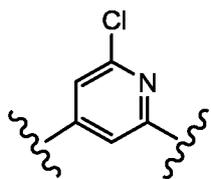
[0415] EEE77. Соединение согласно EEE76, где B<sup>3</sup> представляет собой:



25 [0416] EEE78. Соединение согласно EEE76, где B<sup>3</sup> представляет собой:

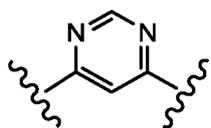


[0417] EEE79. Соединение согласно EEE76, где B<sup>3</sup> представляет собой:



[0418] EEE80.

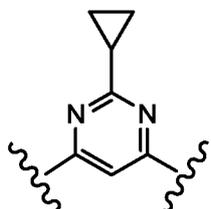
собой:

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

5

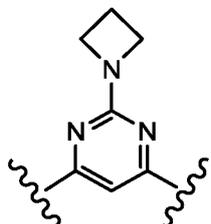
[0419] EEE81.

собой:

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

[0420] EEE82.

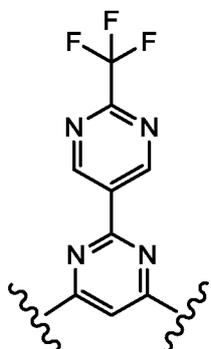
собой:

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

10

[0421] EEE83.

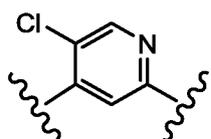
собой:

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

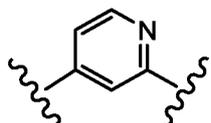
[0422] EEE84.

15 собой:

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет



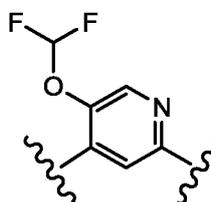
[0423] EEE85.  
с собой:



Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

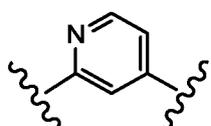
5

[0424] EEE86.  
с собой:



Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

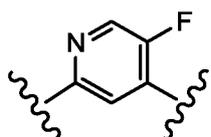
[0425] EEE87.  
с собой:



Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

10

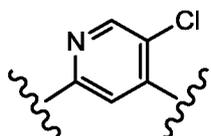
[0426] EEE88.  
с собой:



Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

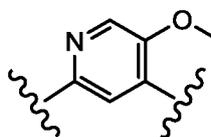
15

[0427] EEE89.  
с собой:



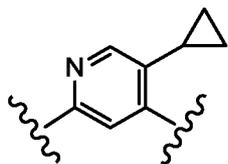
Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

[0428] EEE90.  
с собой:



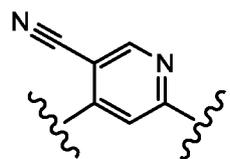
Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

[0429] EEE91.  
с собой:



Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

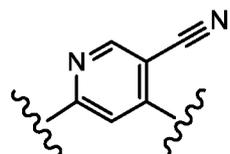
5 собой:



[0430] EEE92.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

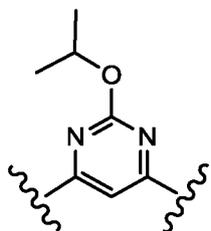
с собой:



[0431] EEE93.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

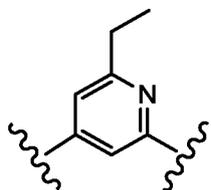
10 собой:



[0432] EEE94.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

с собой:



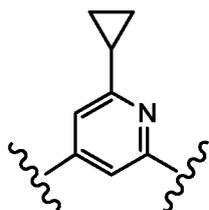
[0433] EEE95.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

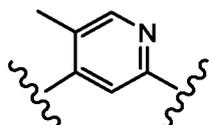
15

[0434] EEE96.  
с собой:

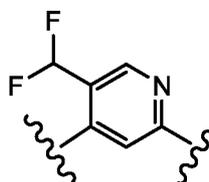
Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет



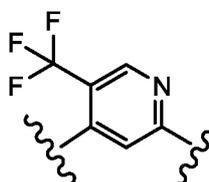
[0435] EEE97. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



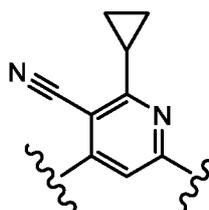
5 [0436] EEE98. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



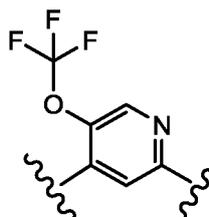
[0437] EEE99. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



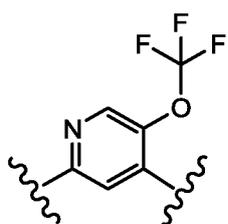
10 [0438] EEE100. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



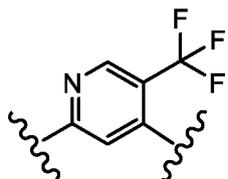
[0439] EEE101. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



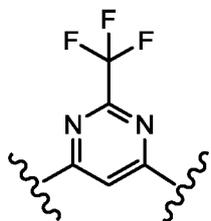
15 [0440] EEE102. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



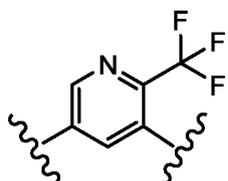
[0441] EEE103. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



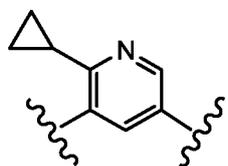
5 [0442] EEE104. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



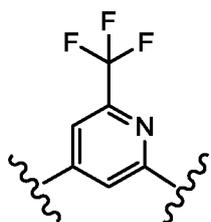
[0443] EEE105. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



10 [0444] EEE106. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:

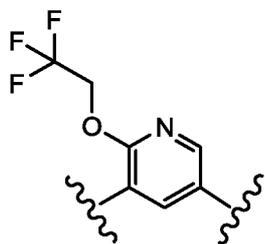


[0445] EEE107. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:

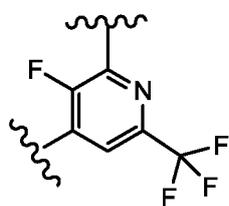


15

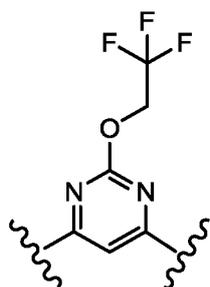
[0446] EEE108. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



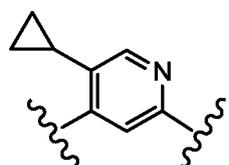
5 [0447] EEE109. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



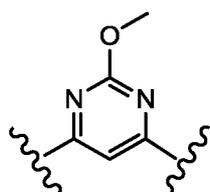
[0448] EEE110. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



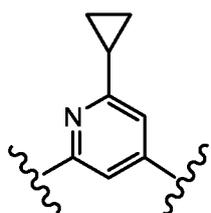
10 [0449] EEE111. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



[0450] EEE112. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



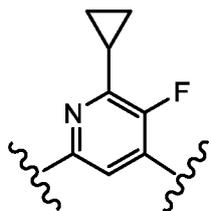
15 [0451] EEE113. Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет собой:



[0452] EEE114.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:

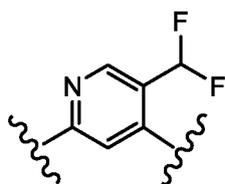


5

[0453] EEE115.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

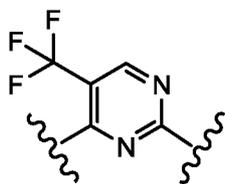
собой:



[0454] EEE116.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:



10

[0455] EEE117.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:

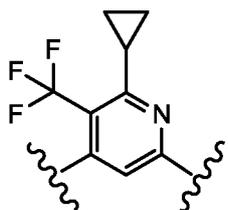


[0456] EEE118.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

15

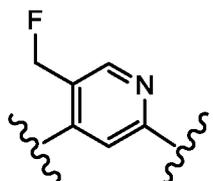
собой:



[0457] EEE119.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:

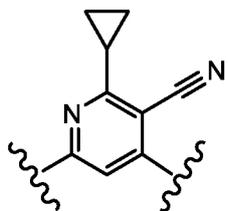


5

[0458] EEE120.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

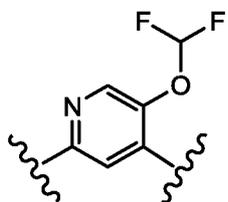
собой:



[0459] EEE121.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:

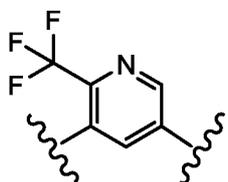


10

[0460] EEE12.

Соединение согласно EEE76, где  $B^3$  представляет

собой:



[0461] EEE123.

15

Соединение согласно любому из EEE1-122, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

[0462] EEE124.

Соединение согласно EEE123, где  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

[0463] EEE125.

Соединение согласно EEE123, где  $R^2$  представляет собой  $CH_2CH_3$ .

[0464] EEE126. Соединение согласно EEE123, где  $R^2$  представляет собой  $C(CH_3)_3$ .

[0465] EEE127. Соединение согласно любому из EEE1-122, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ галогеналкил

5 [0466] EEE128. Соединение согласно EEE127, где  $R^2$  представляет собой  $C(CF_3)_3$ .

[0467] EEE129. Соединение согласно любому из EEE1-122, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2OCH_3$ .

10 [0468] EEE130. Соединение согласно любому из EEE1-122, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил.

[0469] EEE131. Соединение согласно EEE130, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют спироциклопропил.

[0470] EEE132. Соединение согласно любому из EEE1-129, где  $R^3$  представляет собой H.

15 [0471] EEE133. Соединение согласно любому из EEE1-129, где один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил.

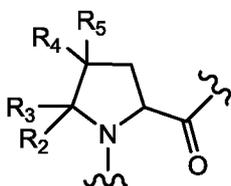
[0472] EEE134. Соединение согласно любому из EEE1-133, где  $R^4$  представляет собой H.

20 [0473] EEE135. Соединение согласно любому из EEE1-133, где  $R^4$  представляет собой F.

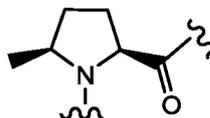
[0474] EEE136. Соединение согласно любому из EEE1-133, где  $R^4$  представляет собой CN.

25 [0475] EEE137. Соединение согласно любому из EEE1-132, где  $R^5$  представляет собой H.

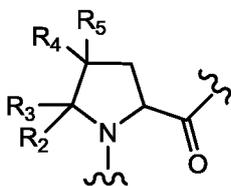
[0476] EEE138. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



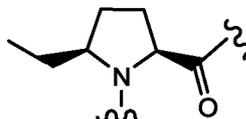
представляет собой:



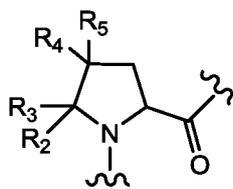
[0477] EEE139. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



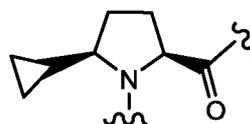
представляет собой:



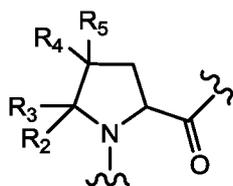
[0478] EEE140. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



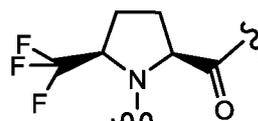
представляет собой:



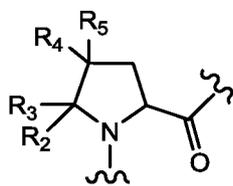
[0479] EEE141. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



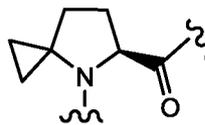
представляет собой:



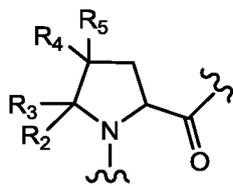
5 [0480] EEE142. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



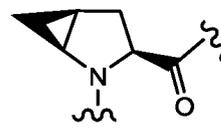
представляет собой:



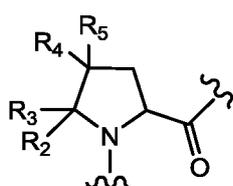
[0481] EEE143. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



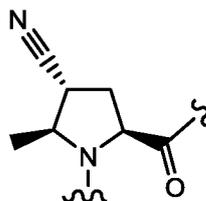
представляет собой:



[0482] EEE144. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа

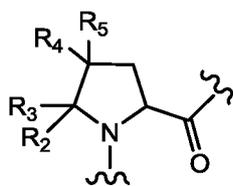


представляет собой:

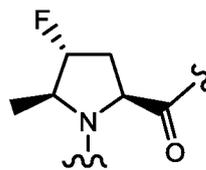


10

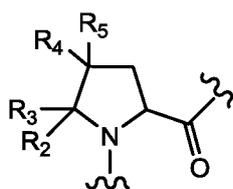
[0483] EEE145. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа



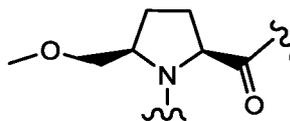
представляет собой:



[0484] EEE146. Соединение согласно любому из EEE1-122, где группа

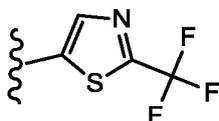


представляет собой:



[0485] EEE147. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой 5-членный гетероарил.

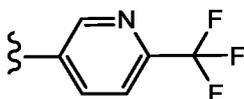
5 [0486] EEE148. Соединение согласно EEE147, где R<sup>6</sup> представляет собой:



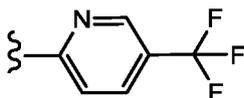
[0487] EEE149. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил.

10 [0488] EEE150. Соединение согласно EEE149, где R<sup>6</sup> представляет собой пиридинил.

[0489] EEE151. Соединение согласно EEE150, где R<sup>6</sup> представляет собой:

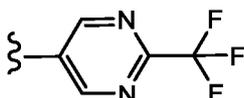


15 [0490] EEE152. Соединение согласно EEE150, где R<sup>6</sup> представляет собой:



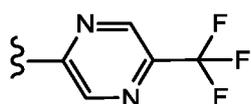
[0491] EEE153. Соединение согласно EEE149, где R<sup>6</sup> представляет собой пиримидинил.

20 [0492] EEE154. Соединение согласно EEE153, где R<sup>6</sup> представляет собой:



[0493] EEE155. Соединение согласно EEE149, где R<sup>6</sup> представляет собой пиазинил.

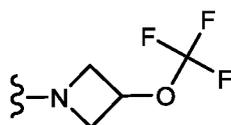
25 [0494] EEE156. Соединение согласно EEE155, где R<sup>6</sup> представляет собой:



EEE157. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл.

5 [0495] EEE158. Соединение согласно EEE157, где  $R^6$  представляет собой 4-членный гетероцикл.

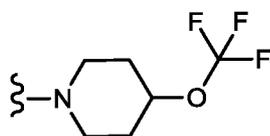
[0496] EEE159. Соединение согласно EEE158, где  $R^6$  представляет собой:



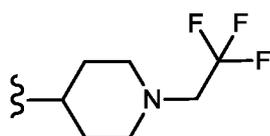
10 [0497] EEE160. Соединение согласно EEE157, где  $R^6$  представляет собой 5-членный гетероцикл.

[0498] EEE161. Соединение согласно EEE157, где  $R^6$  представляет собой 6-членный гетероцикл.

[0499] EEE162. Соединение согласно EEE161, где  $R^6$  представляет собой:



15 [0500] EEE163. Соединение согласно EEE161, где  $R^6$  представляет собой:

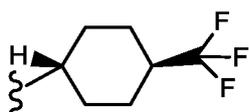


20 [0501] EEE164. Соединение согласно EEE157, где  $R^6$  представляет собой 7-членный гетероцикл.

[0502] EEE165. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил.

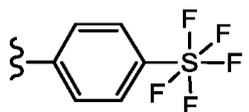
[0503] EEE166. Соединение согласно EEE165, где  $R^6$  представляет собой ( $C_8$ )циклоалкил.

25 [0504] EEE167. Соединение согласно EEE166, где  $R^6$  представляет собой:

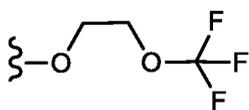


[0505] EEE168. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой фенил.

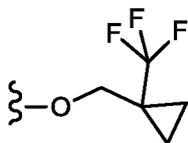
5 [0506] EEE169. Соединение согласно EEE168, где R<sup>6</sup> представляет собой:



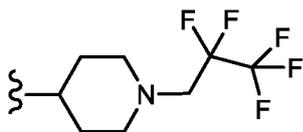
[0507] EEE170. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой:



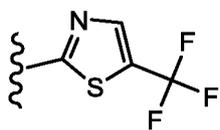
10 [0508] EEE171. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой:



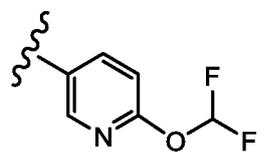
[0509] EEE172. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой:



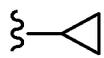
15 [0510] EEE173. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой:



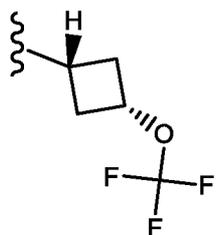
20 [0511] EEE174. Соединение согласно любому из EEE1-146, где R<sup>6</sup> представляет собой:



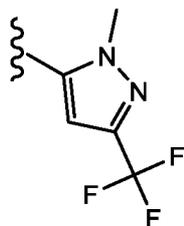
[0512] EEE175. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



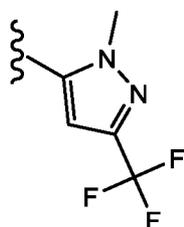
5 [0513] EEE176. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



[0514] EEE177. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



10 [0515] EEE178. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:

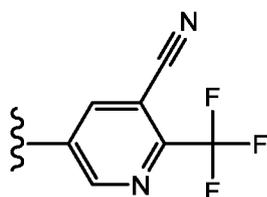


[0516] EEE179. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:

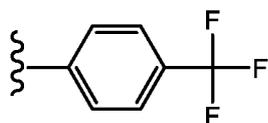


15

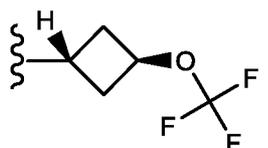
[0517] EEE180. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



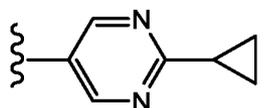
[0518] EEE181. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



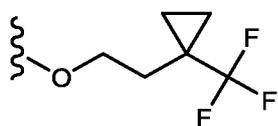
5 [0519] EEE182. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



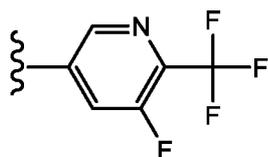
[0520] EEE183. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



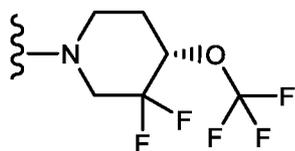
10 [0521] EEE184. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



[0522] EEE185. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



15 [0523] EEE186. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^6$  представляет собой:



20 [0524] EEE187. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

[0525] EEE188. Соединение согласно любому из EEE1-146, где  $R^7$  представляет собой  $(C_3-C_7)$ циклоалкил.

[0526] EEE189.  
с собой (C<sub>3</sub>)циклоалкил.

Соединение согласно EEE188, где R<sup>7</sup> представляет

[0527] EEE190.  
представляет собой:

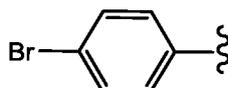
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>

5



[0528] EEE191.  
представляет собой:

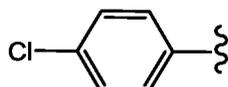
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>



[0529] EEE192.  
представляет собой:

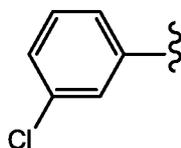
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>

10



[0530] EEE193.  
представляет собой:

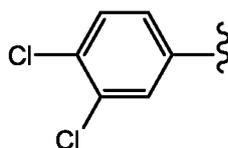
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>



15

[0531] EEE194.  
представляет собой:

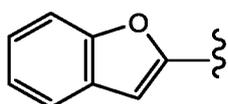
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>



[0532] EEE195.  
представляет собой:

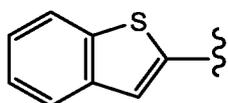
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>

20

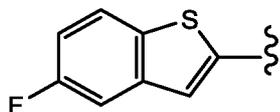


[0533] EEE196.  
представляет собой:

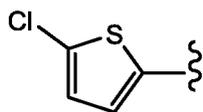
Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup>



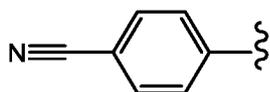
[0534] EEE197. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



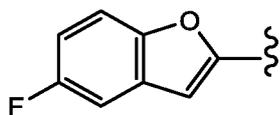
5 [0535] EEE198. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



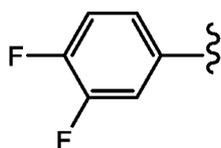
[0536] EEE199. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



10 [0537] EEE200. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:

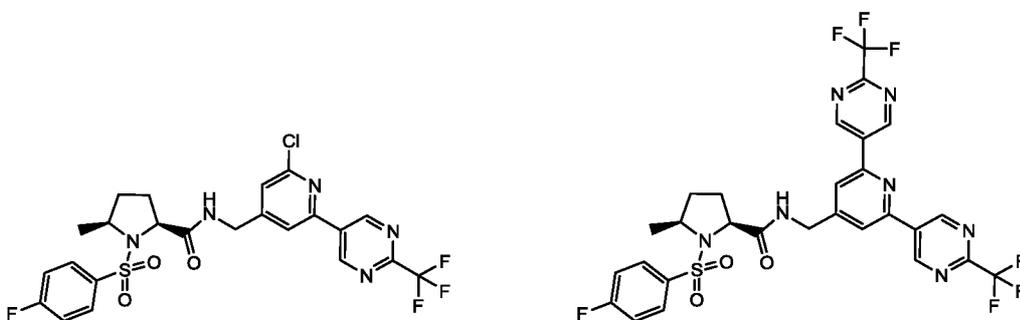


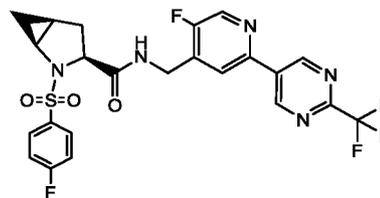
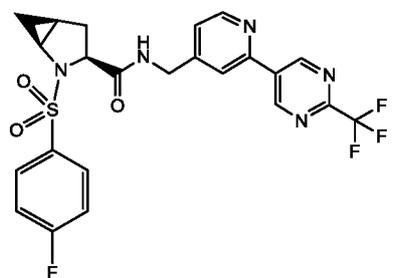
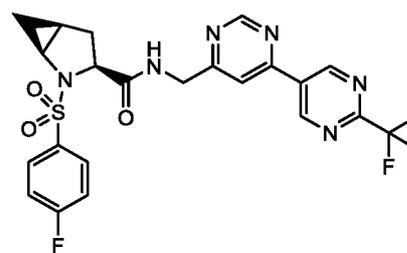
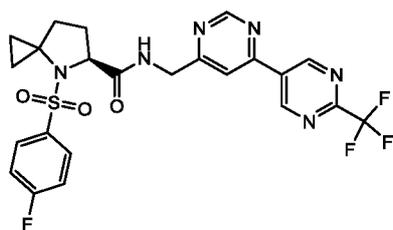
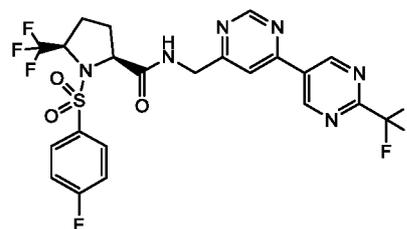
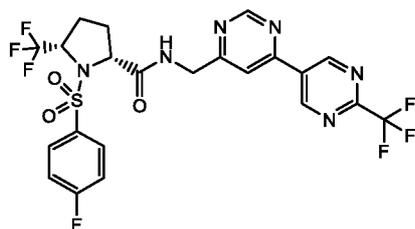
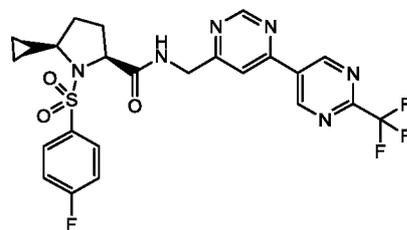
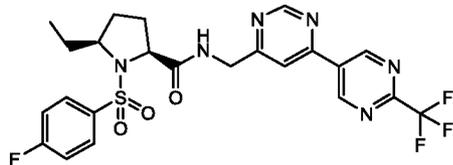
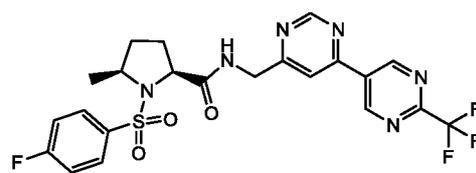
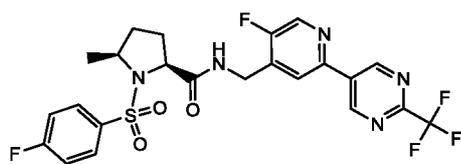
[0538] EEE201. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



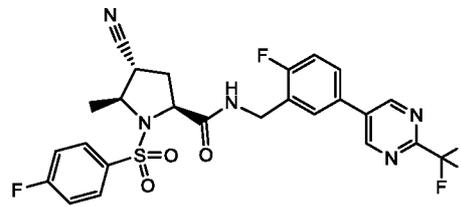
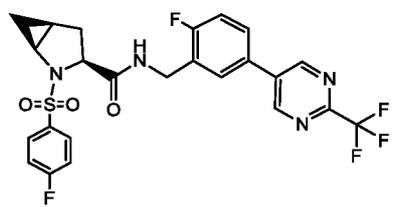
15

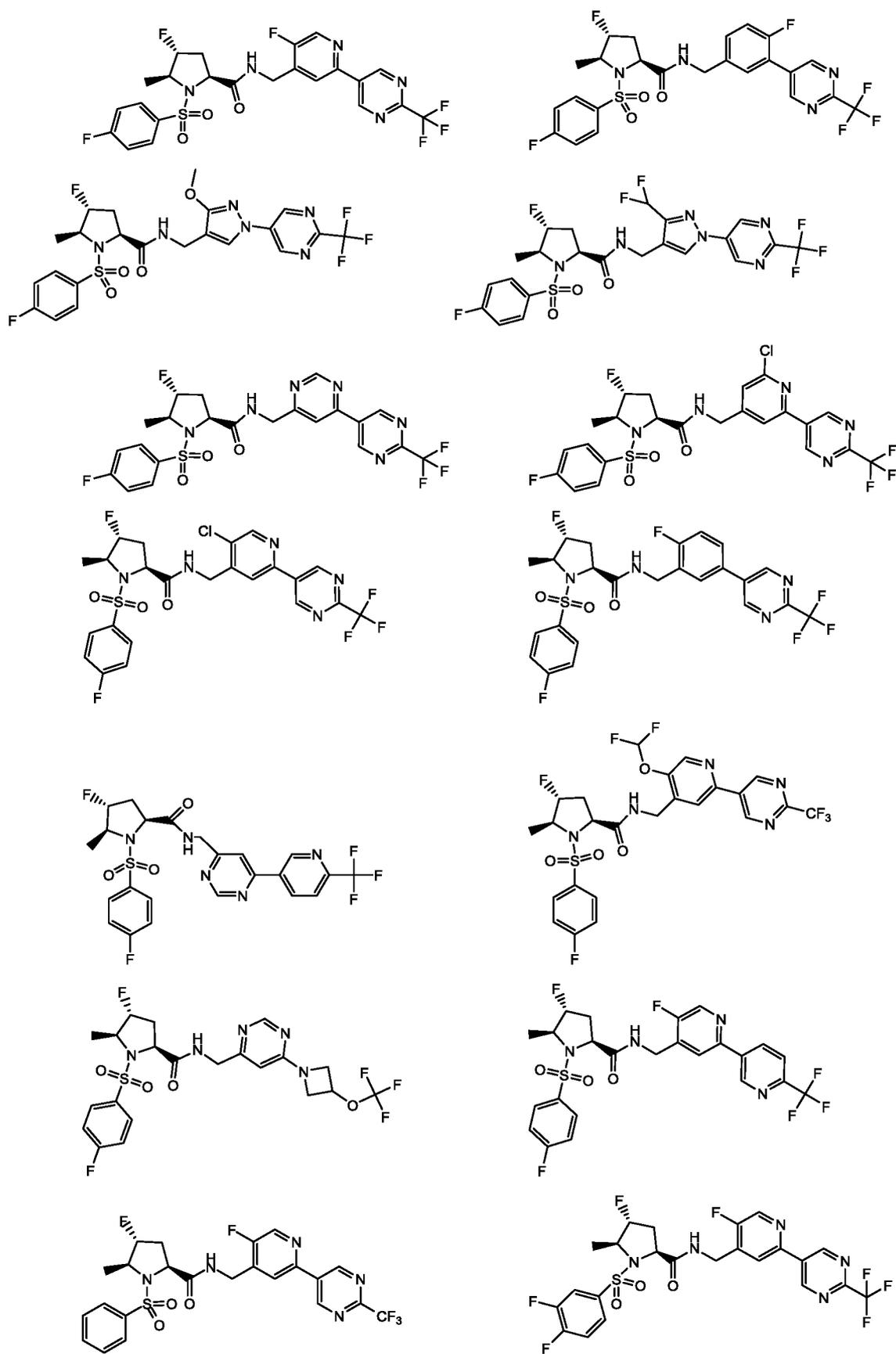
[0539] EEE202. Соединение согласно EEE1, которое представляет собой:



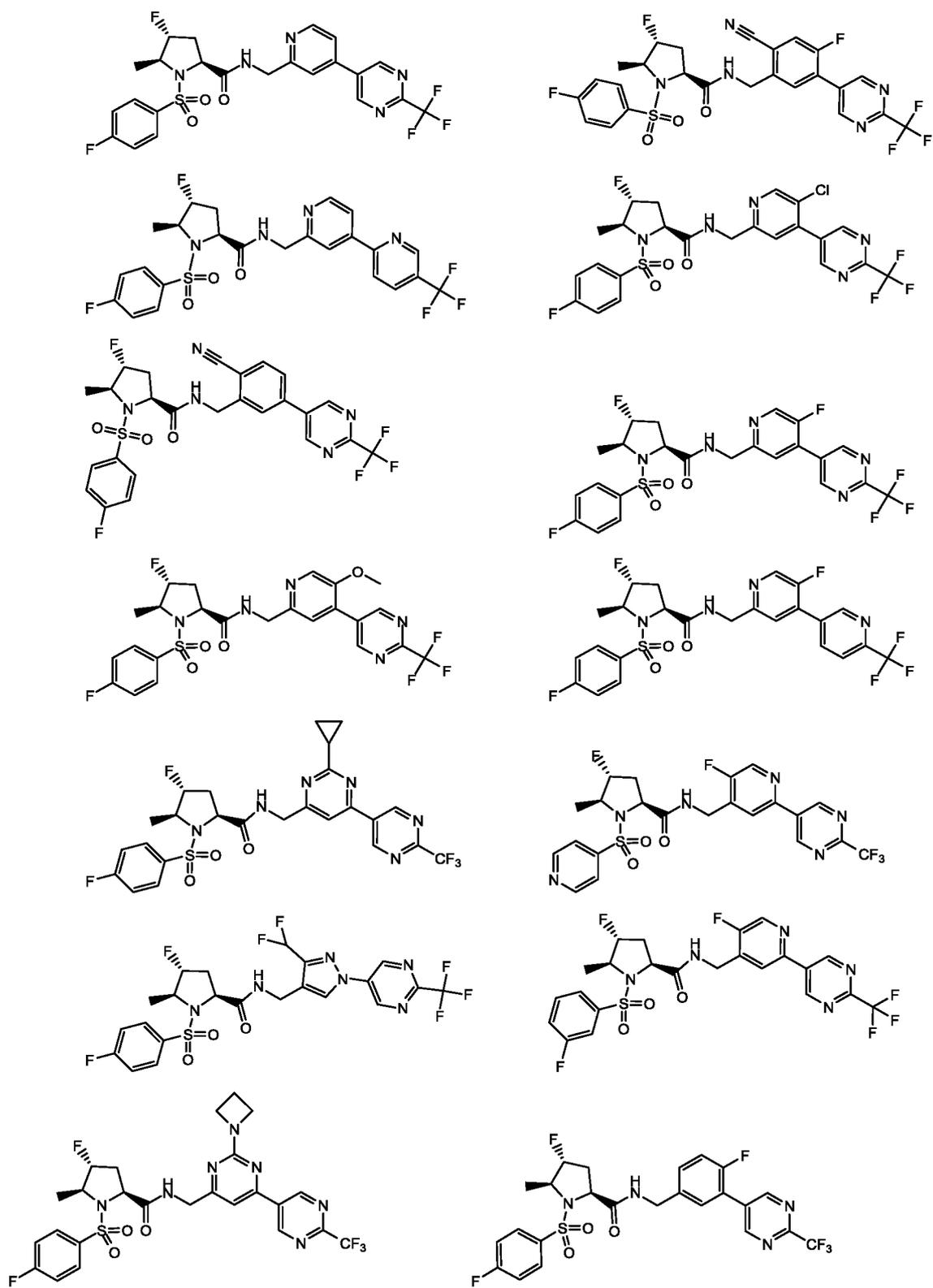


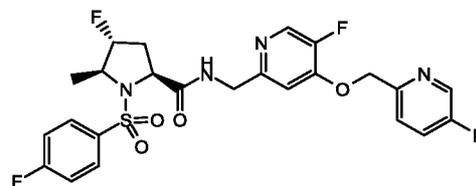
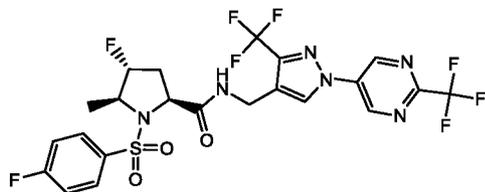
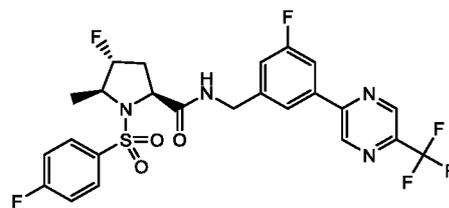
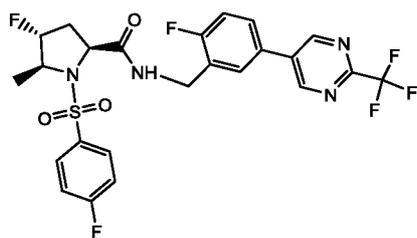
5



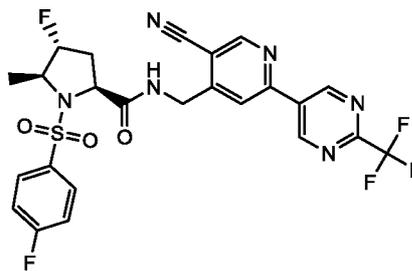
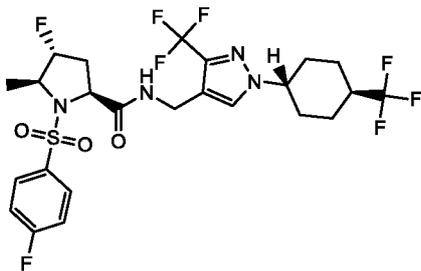
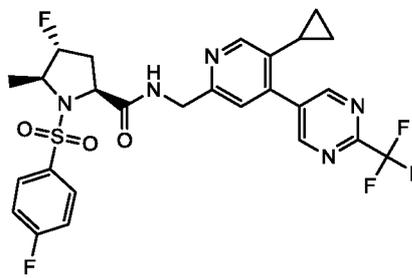
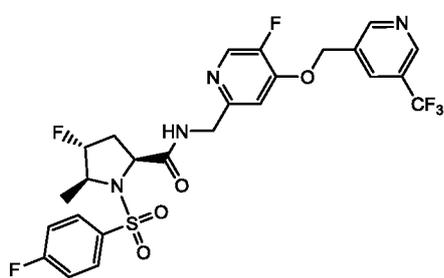


5

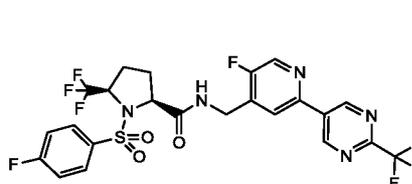
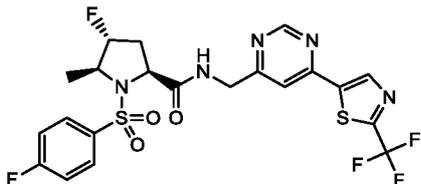
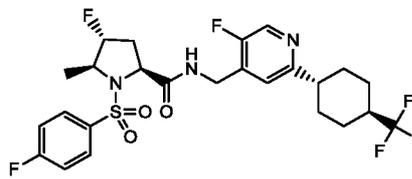
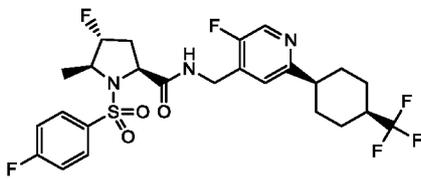
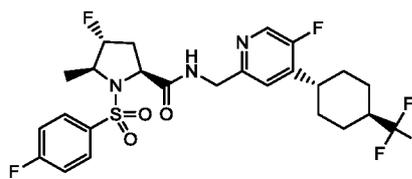
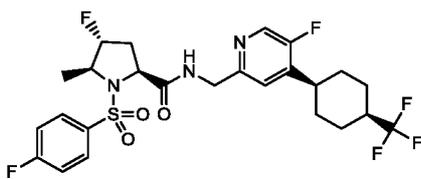


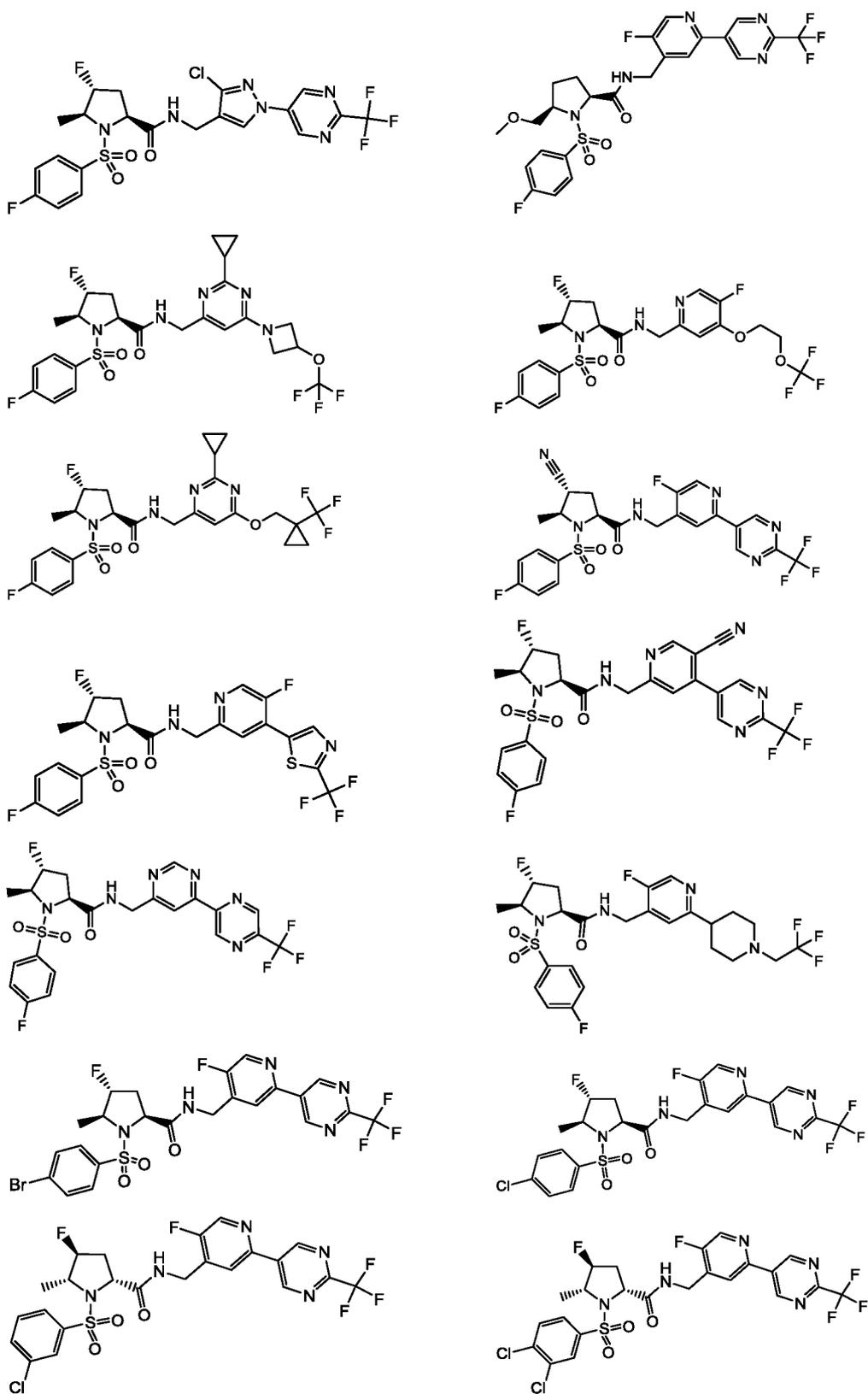


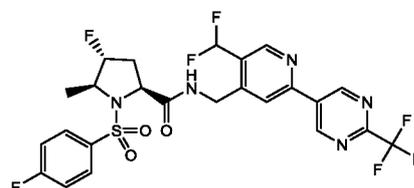
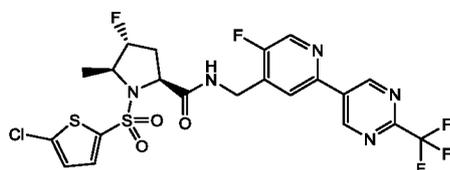
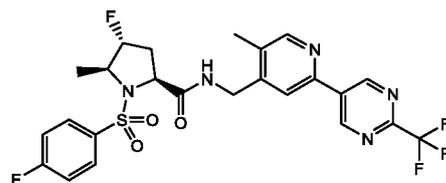
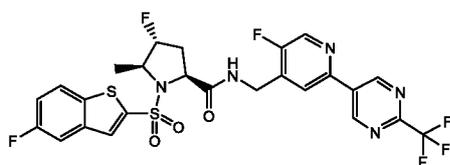
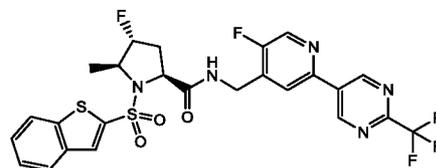
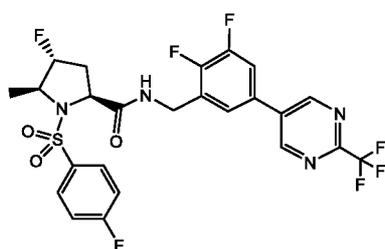
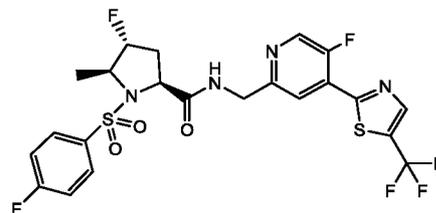
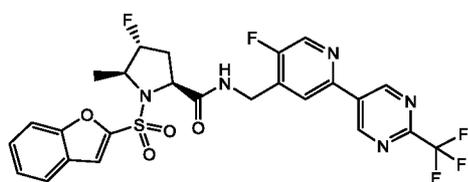
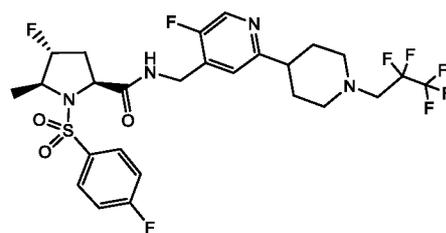
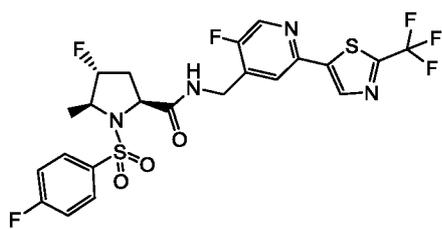
ИЛИ



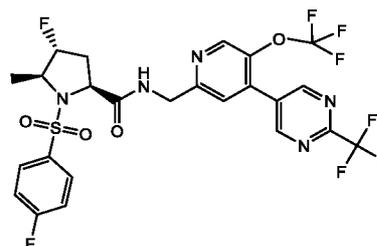
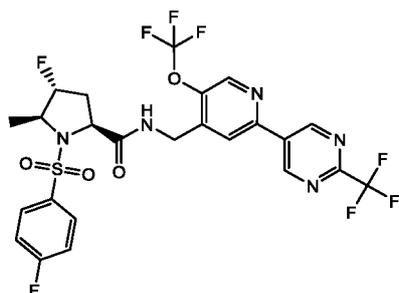
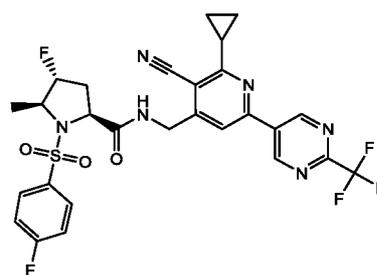
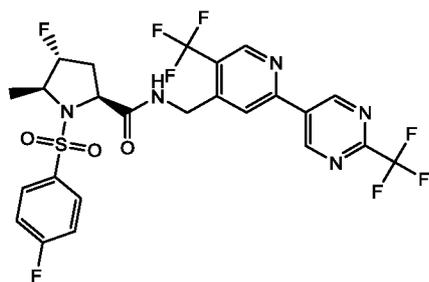
5

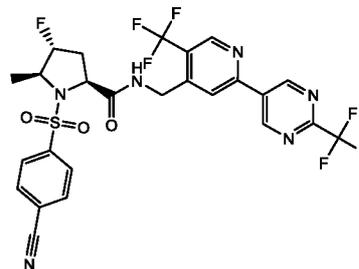
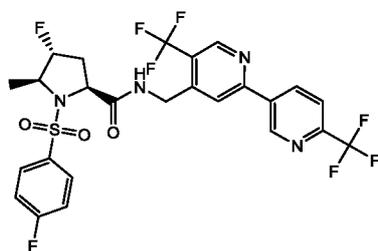
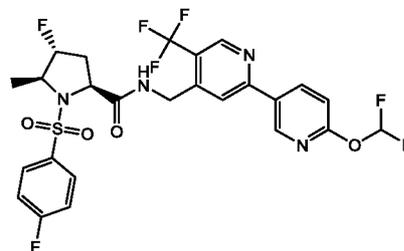
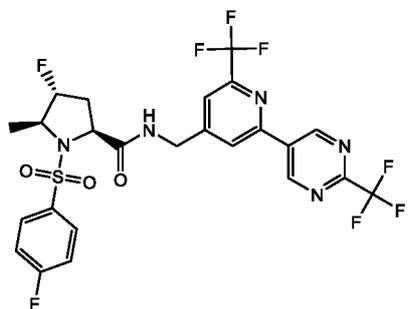
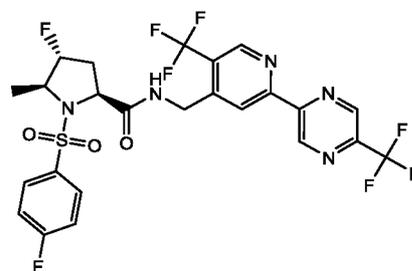
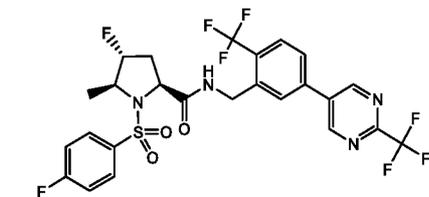
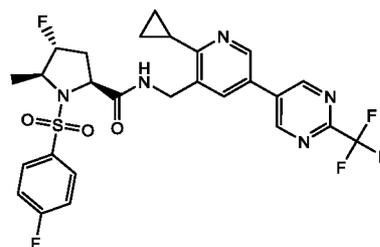
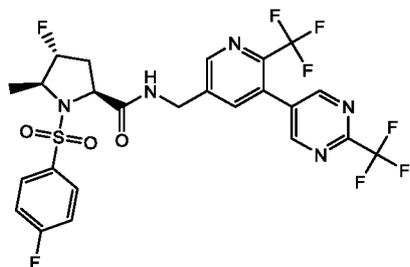
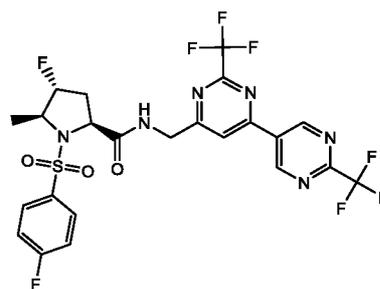
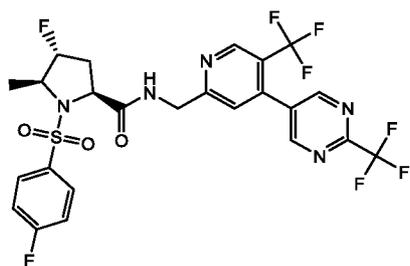




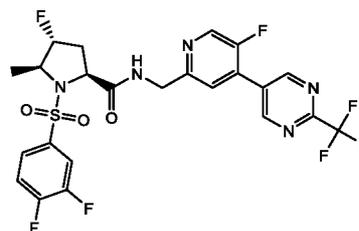
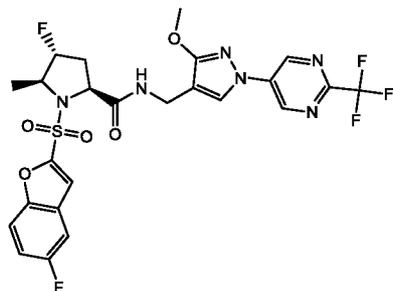


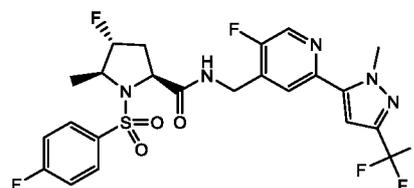
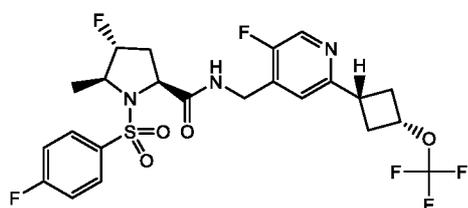
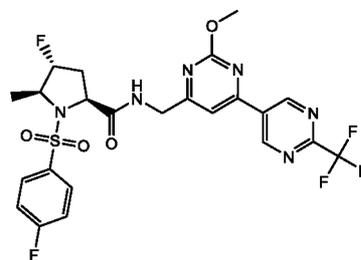
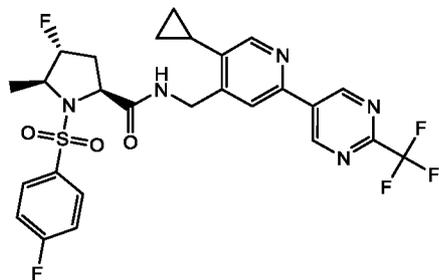
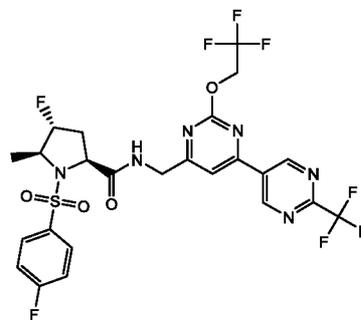
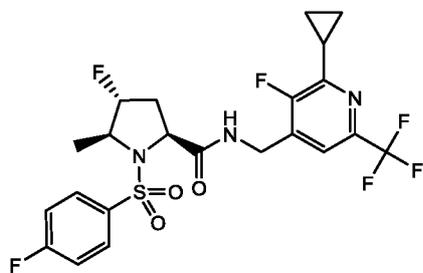
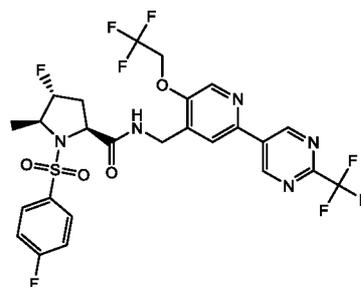
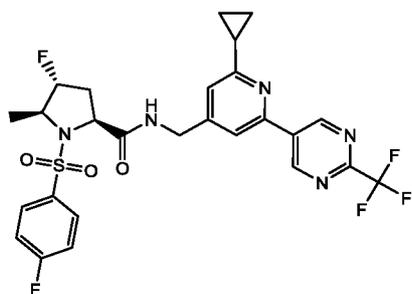
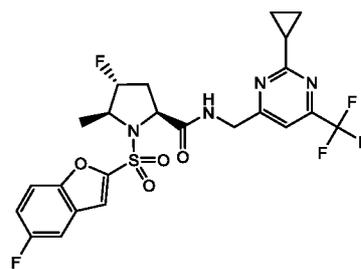
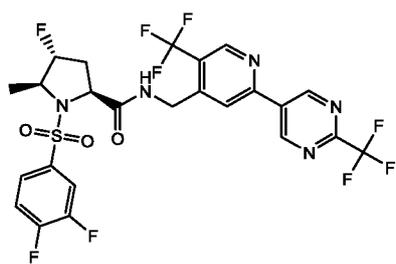
5



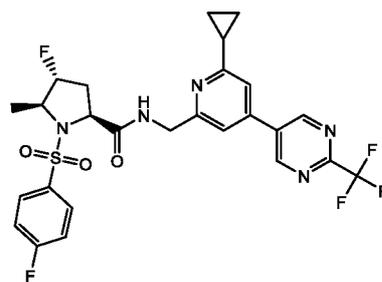
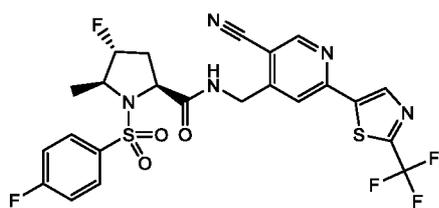


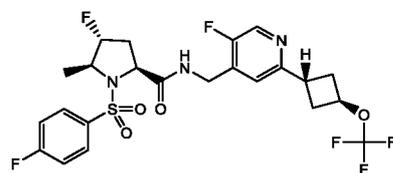
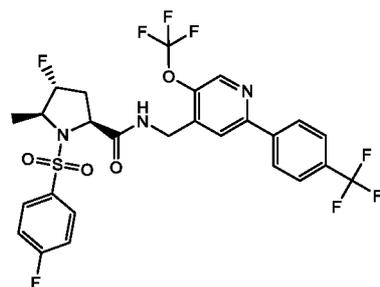
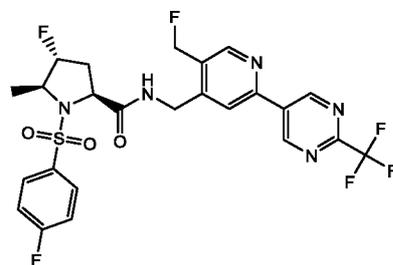
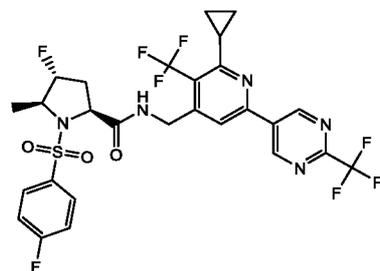
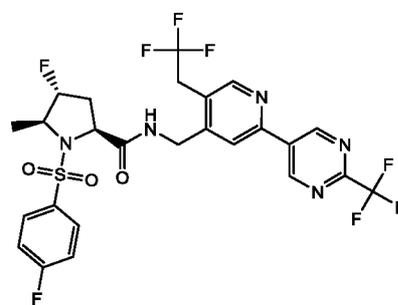
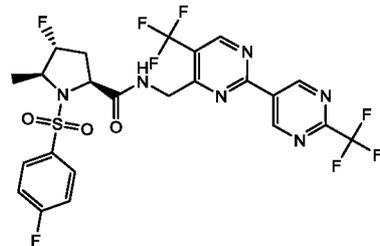
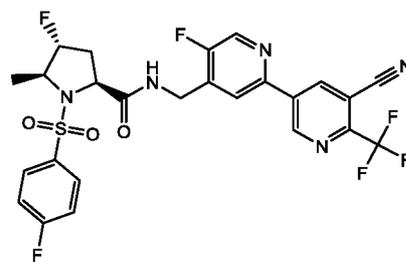
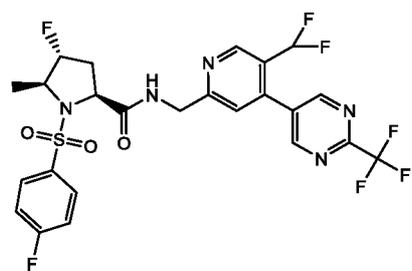
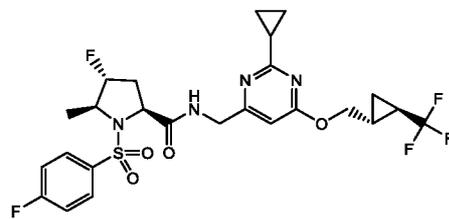
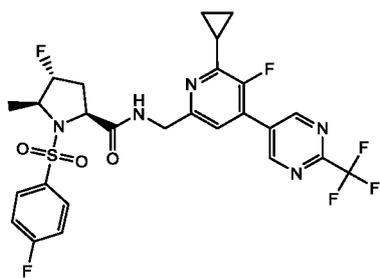
5



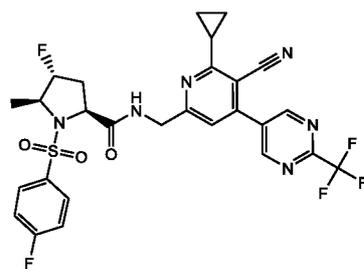
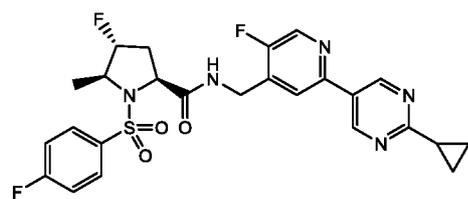


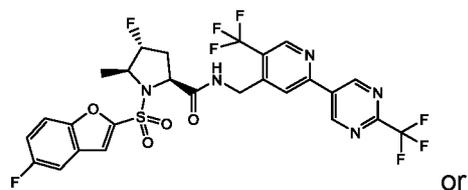
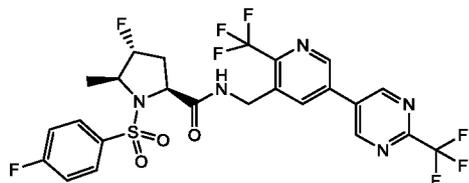
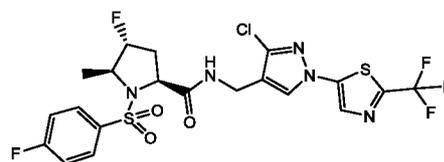
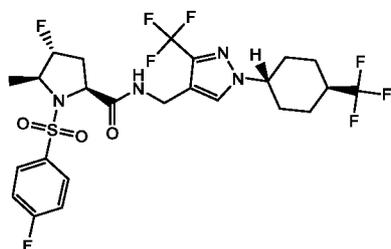
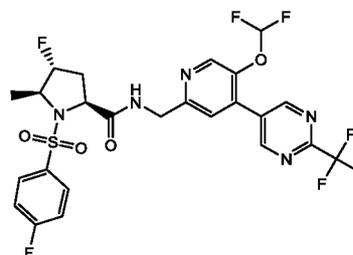
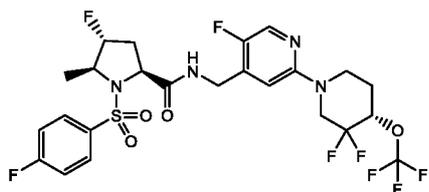
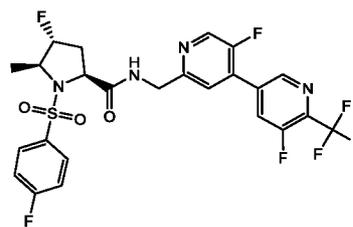
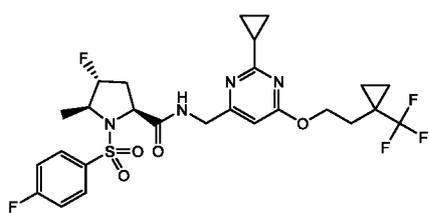
5



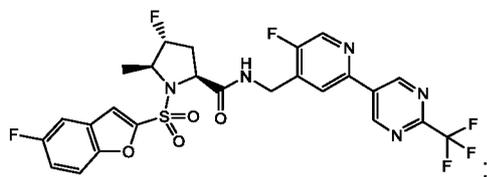


5





5

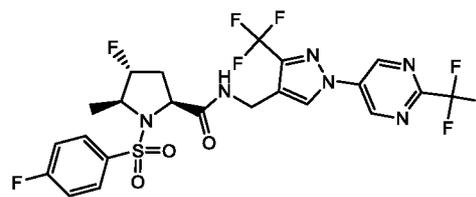
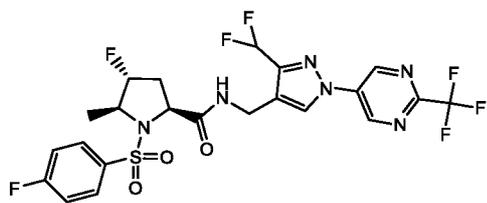
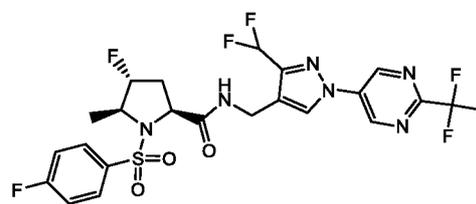
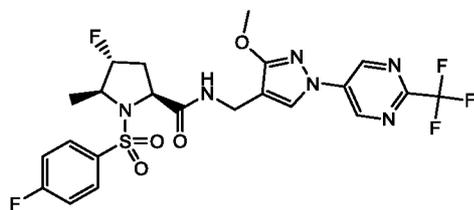


или его соль.

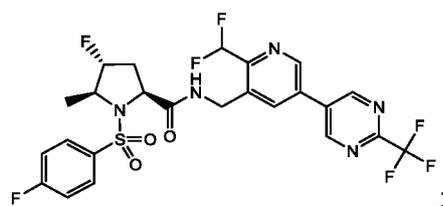
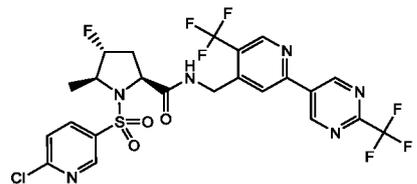
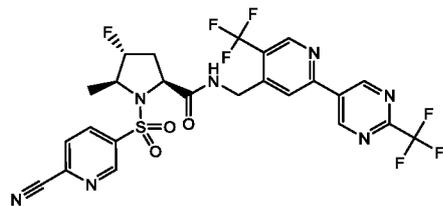
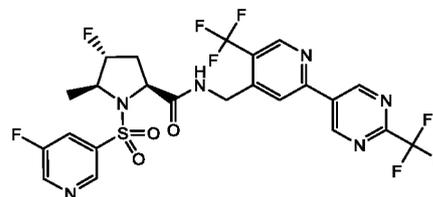
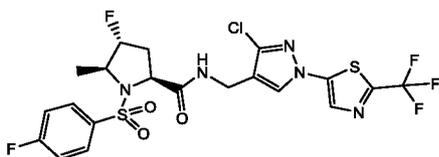
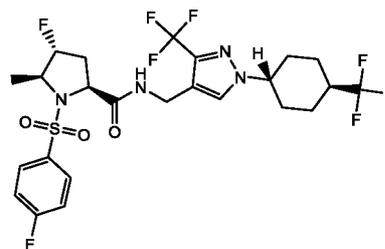
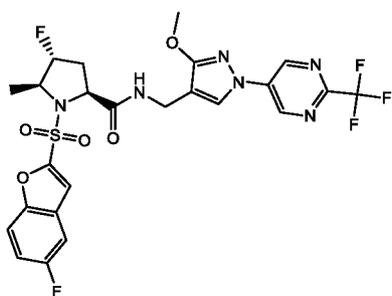
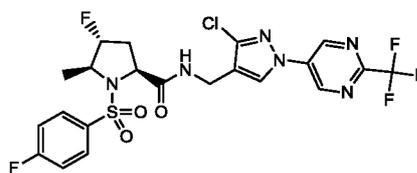
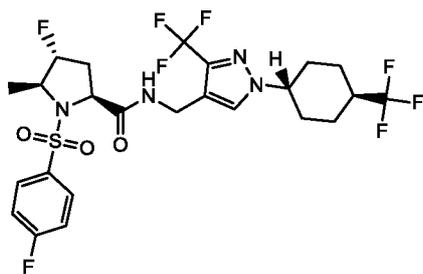
[0540] EEE203.

Соединение согласно EEE2, которое представляет

собой:



10



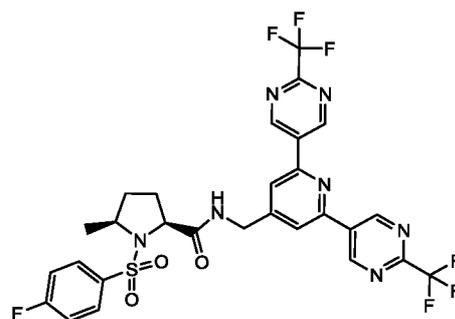
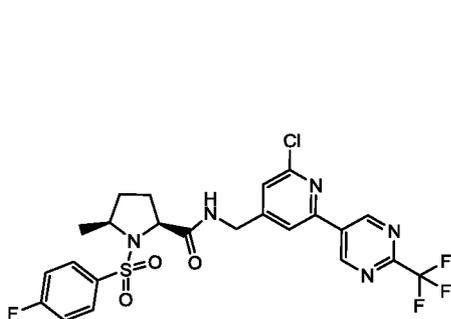
5

или его соль.

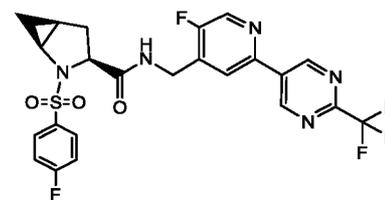
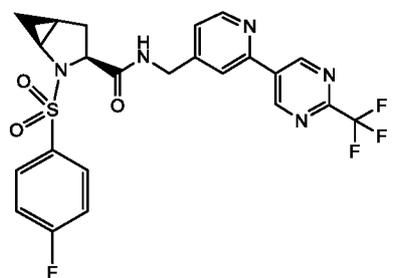
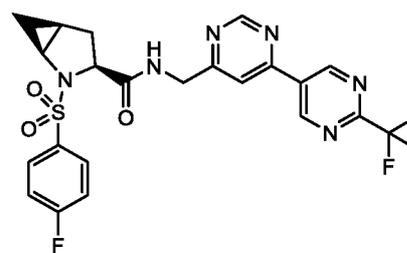
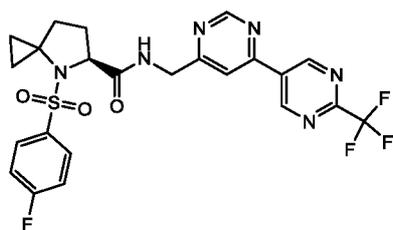
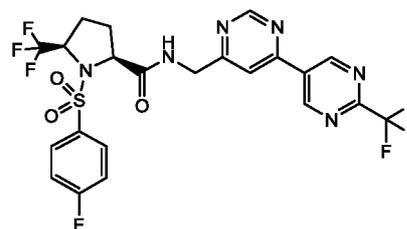
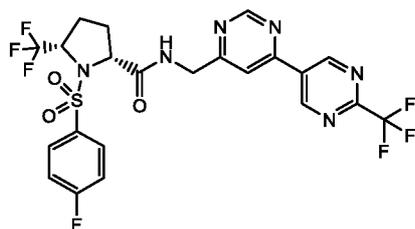
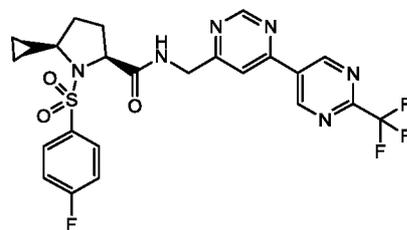
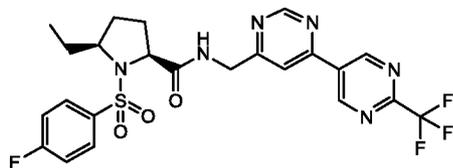
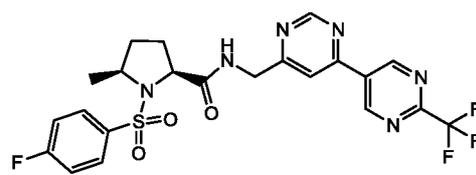
[0541] EEE204.

Соединение согласно EEE8, которое представляет

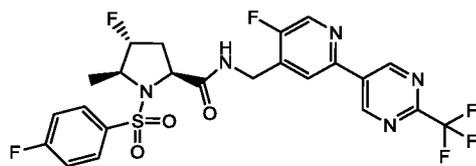
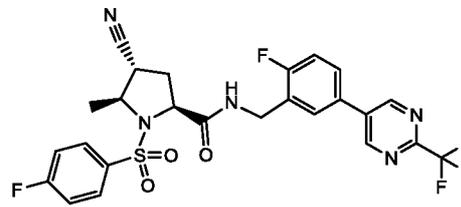
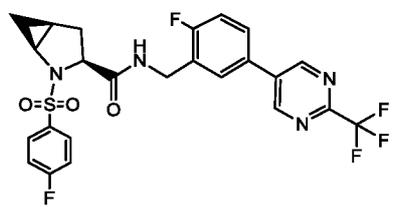
собой:

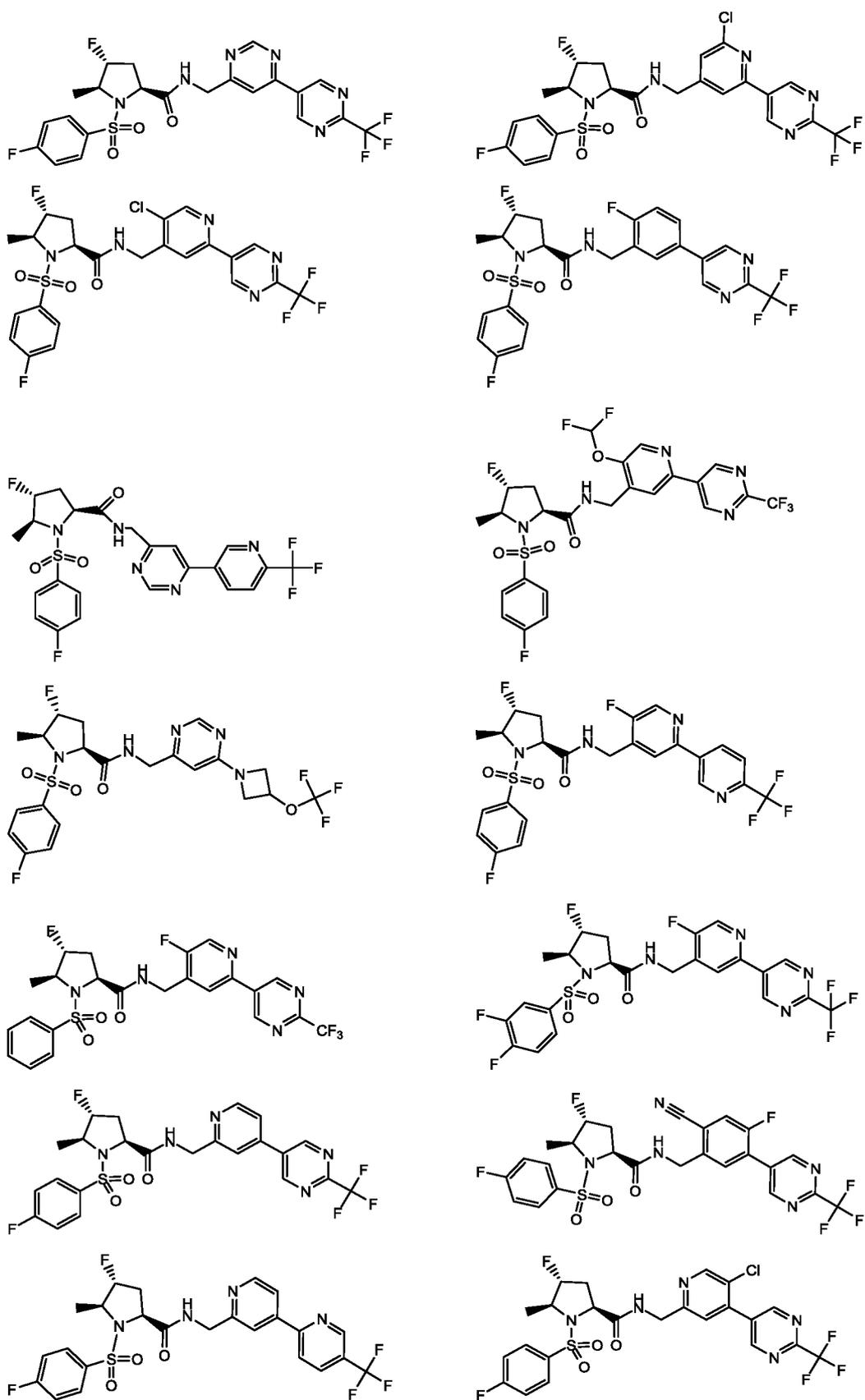


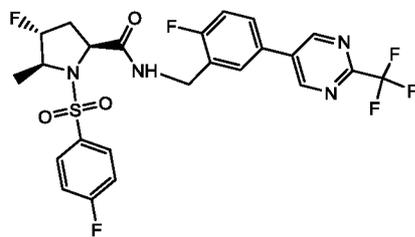
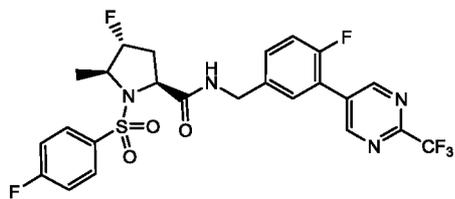
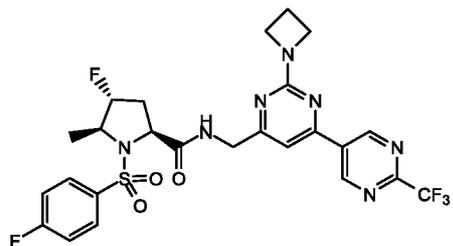
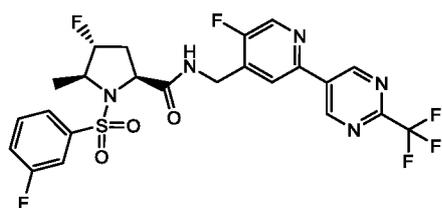
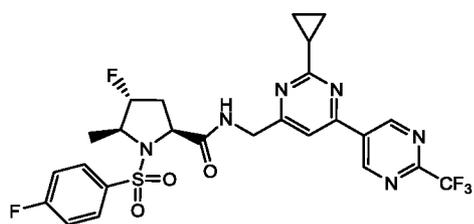
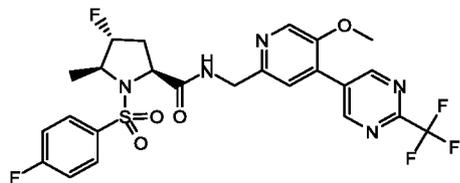
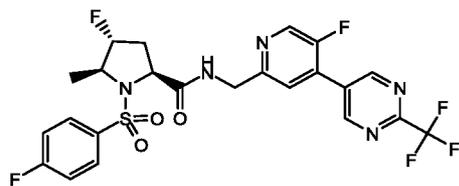
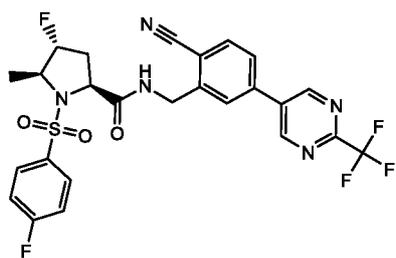
ИЛИ



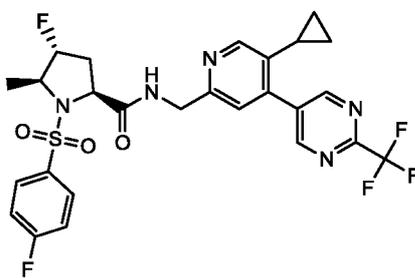
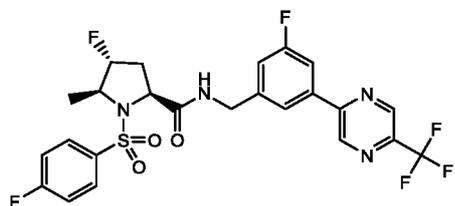
5

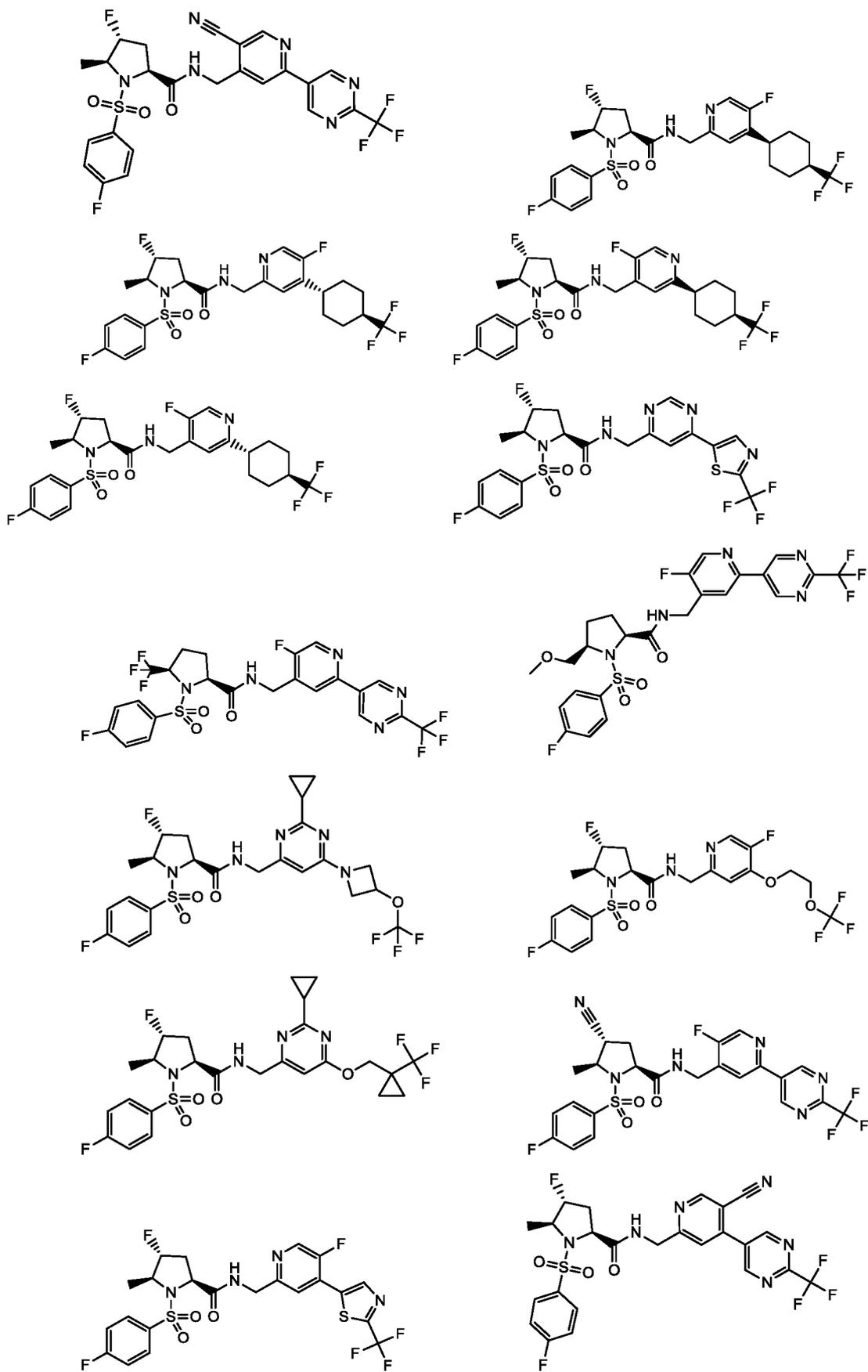


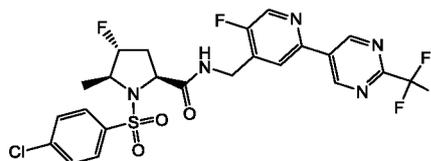
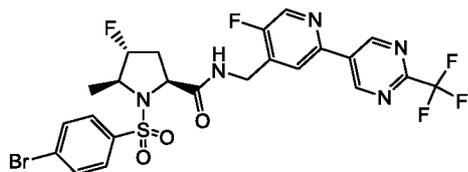
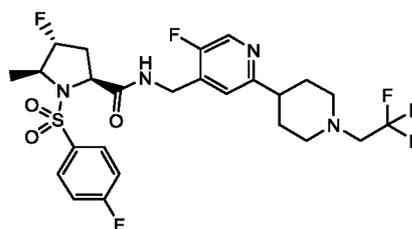
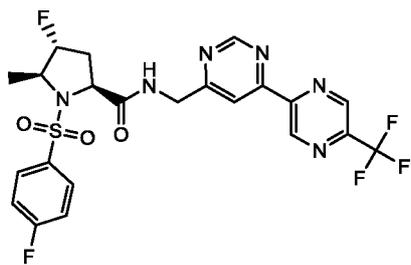




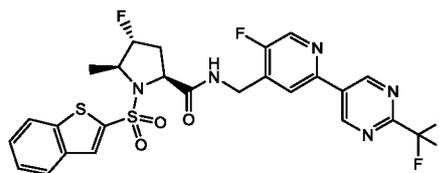
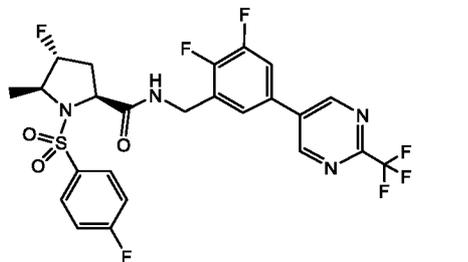
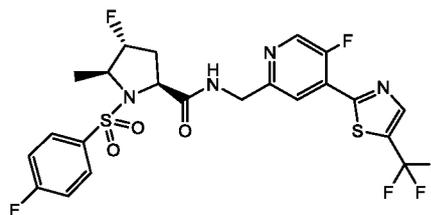
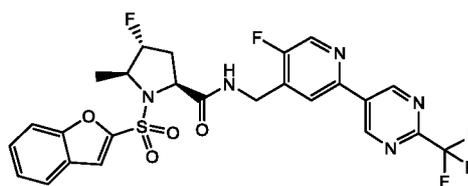
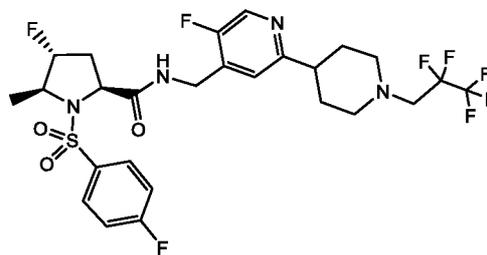
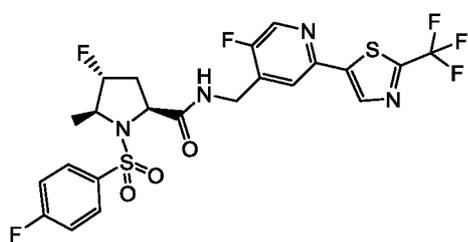
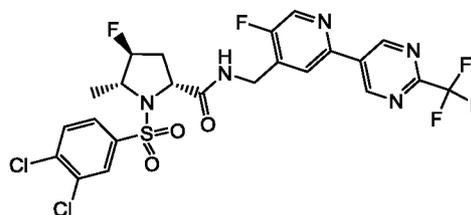
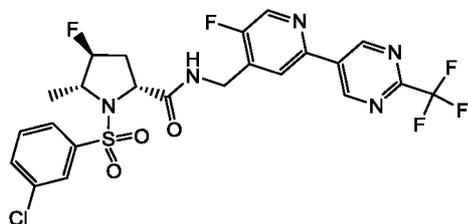
5

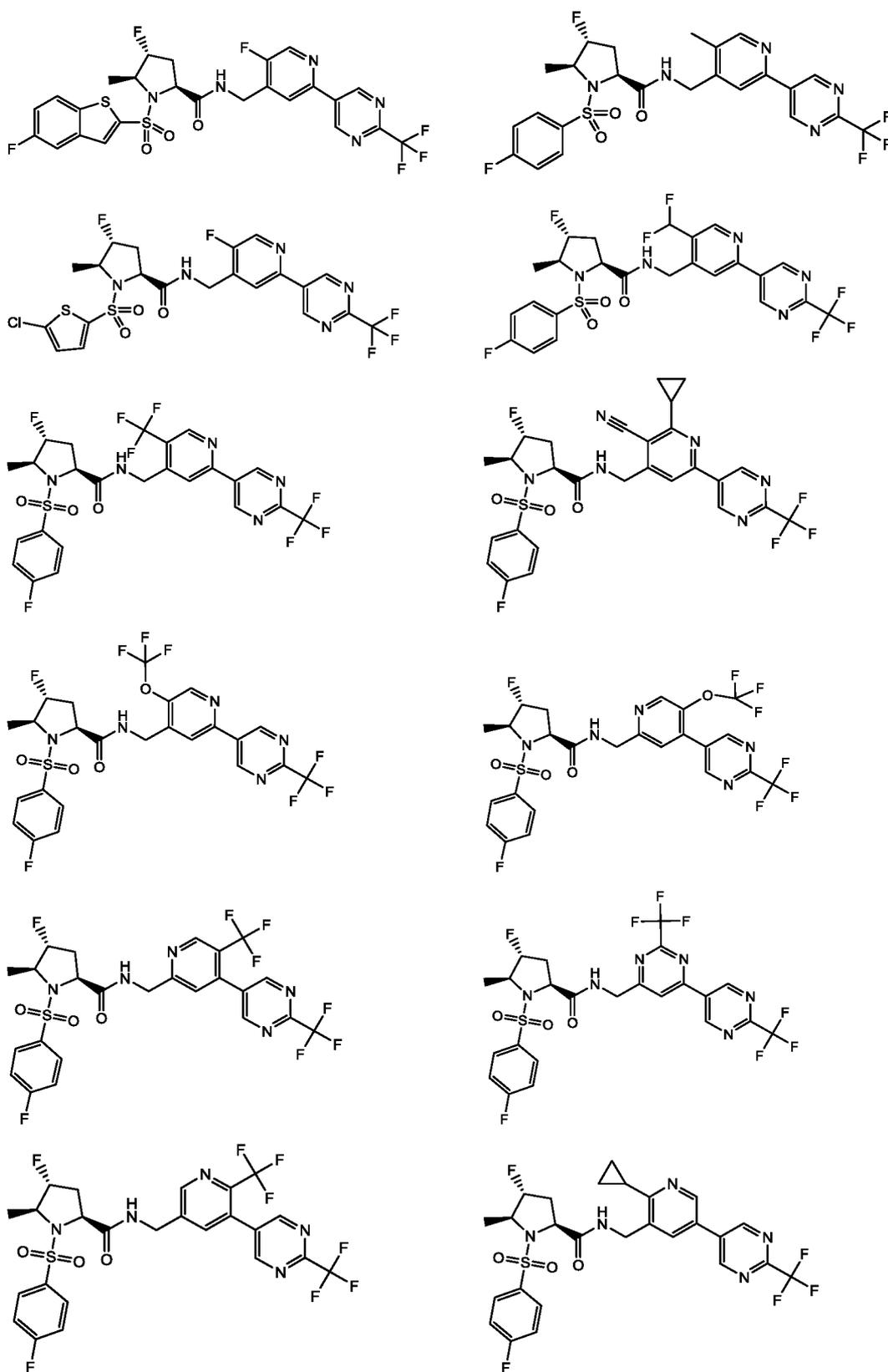


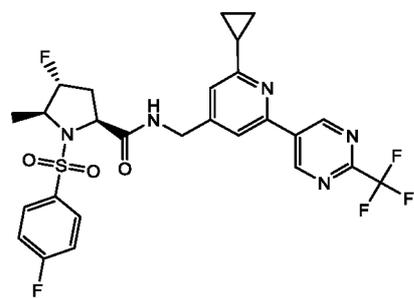
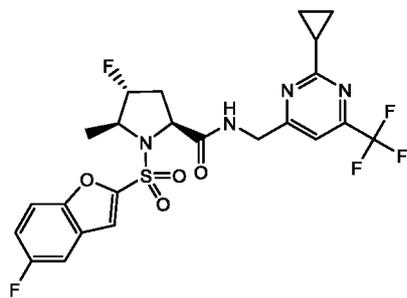
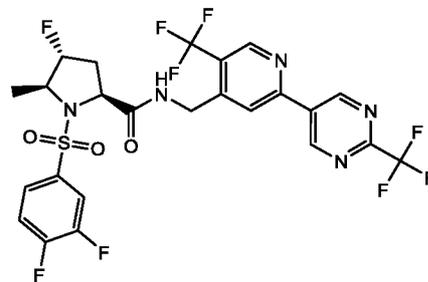
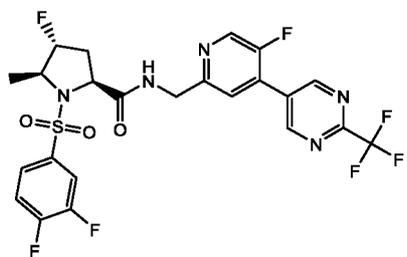
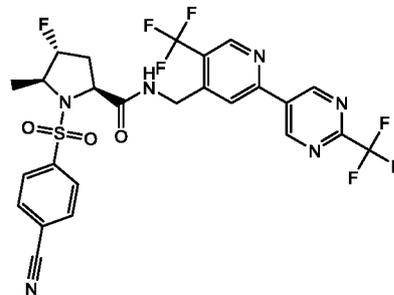
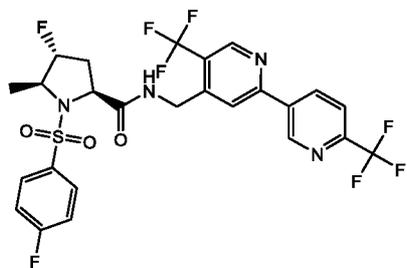
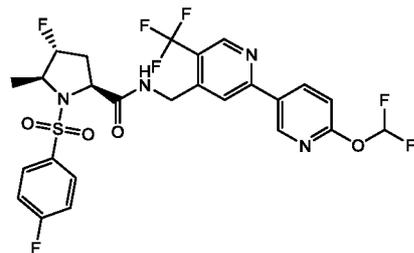
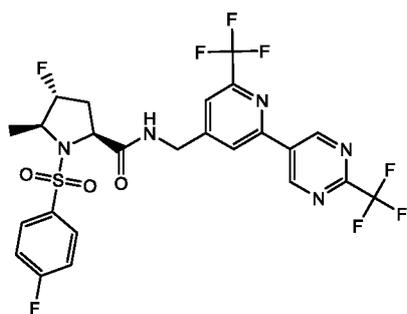
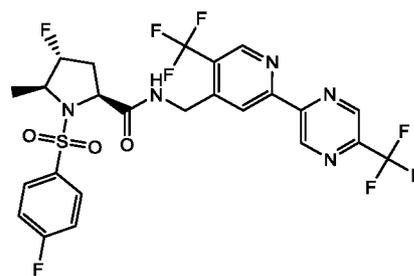
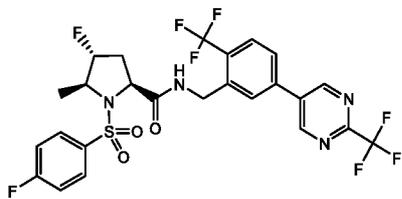


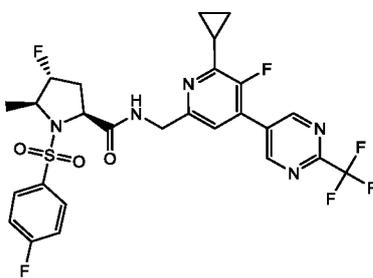
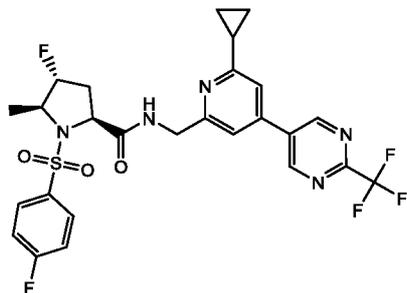
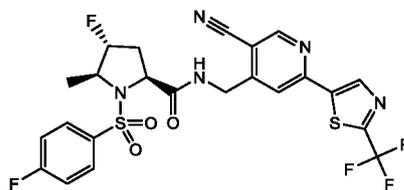
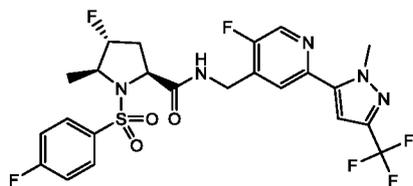
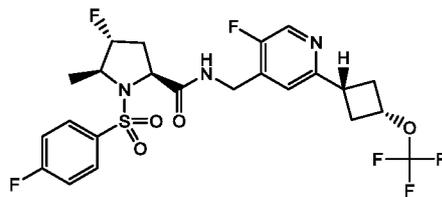
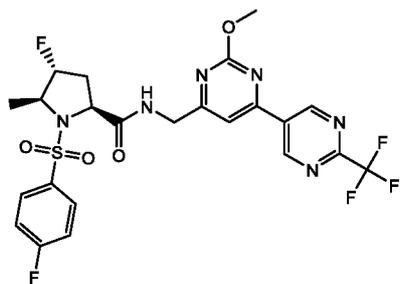
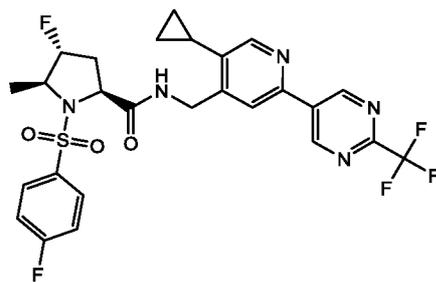
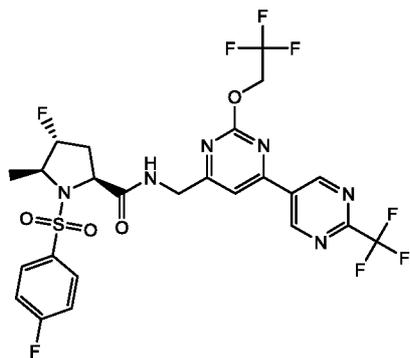
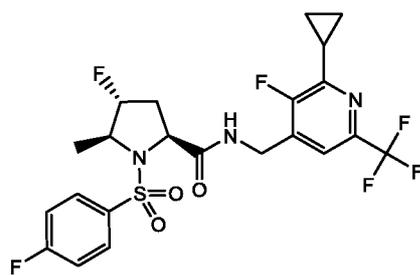
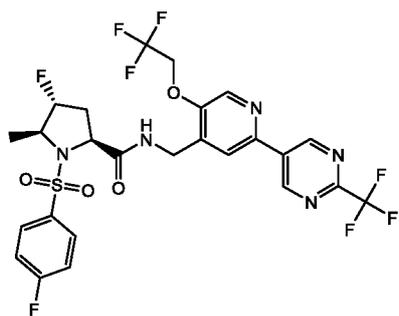


5

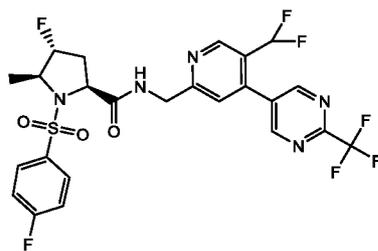
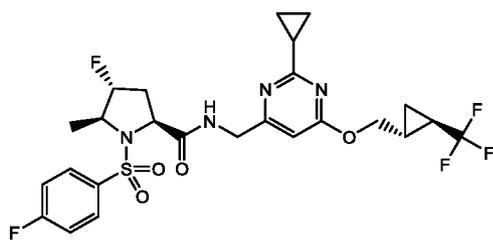


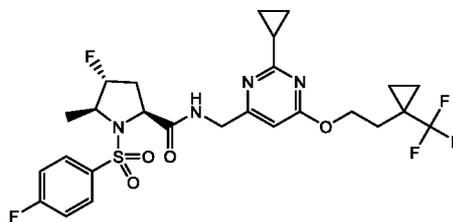
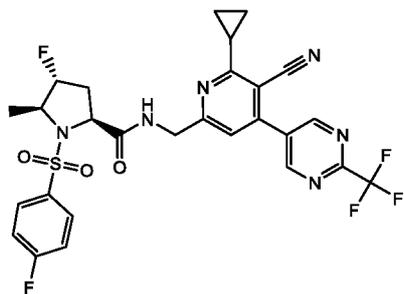
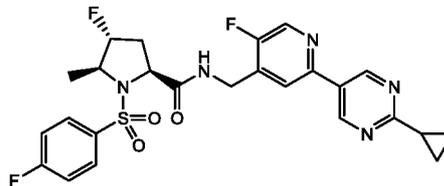
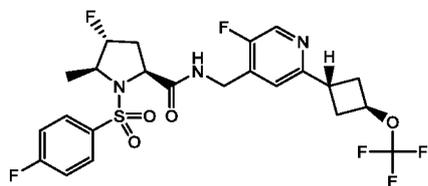
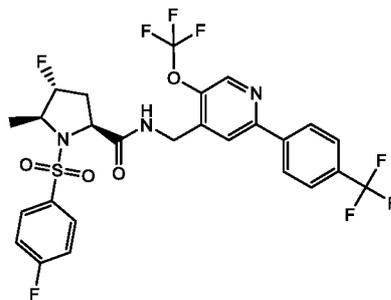
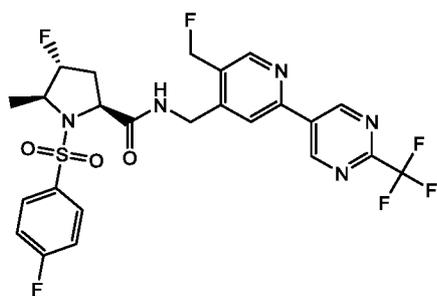
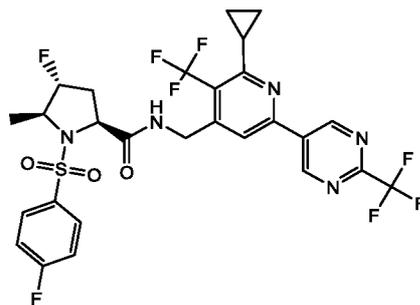
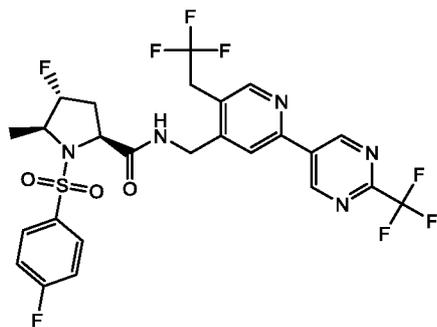
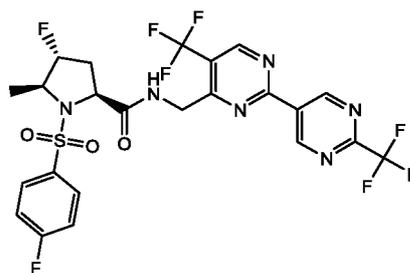
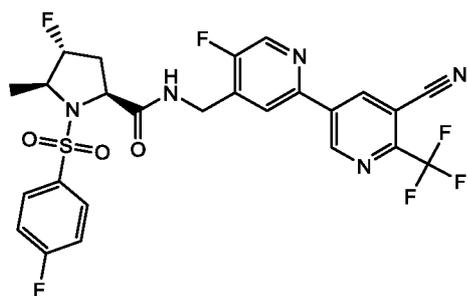




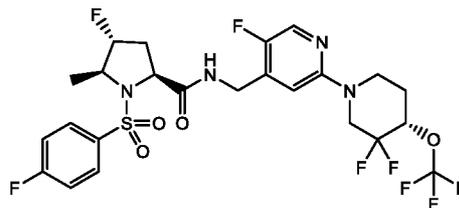
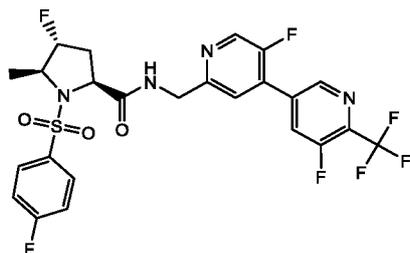


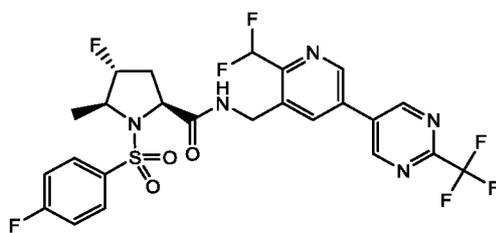
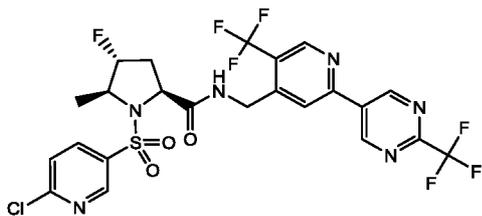
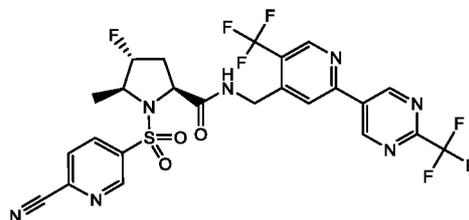
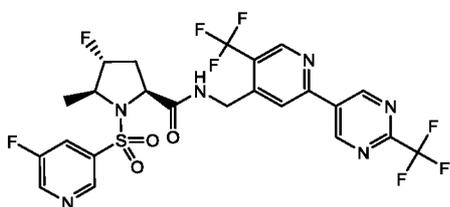
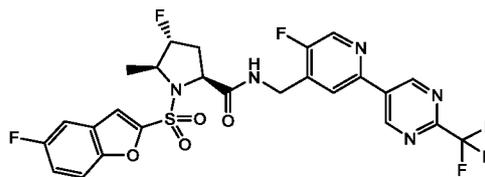
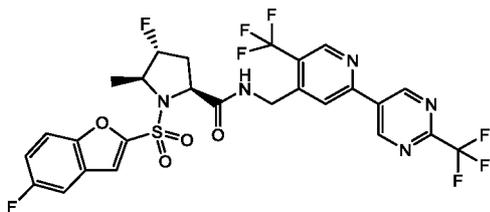
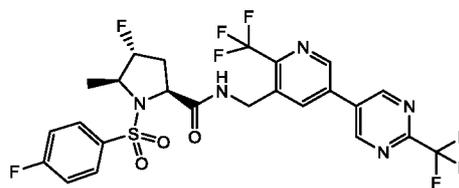
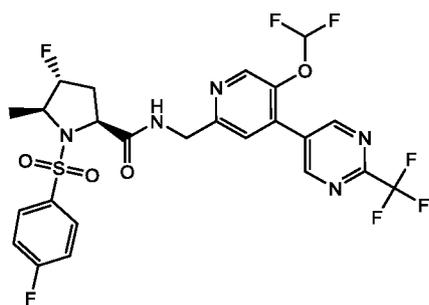
5





5





ИЛИ

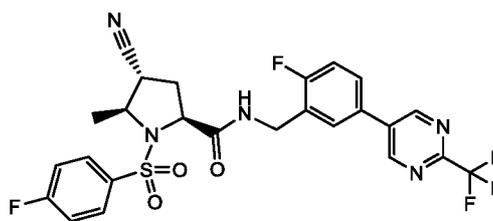
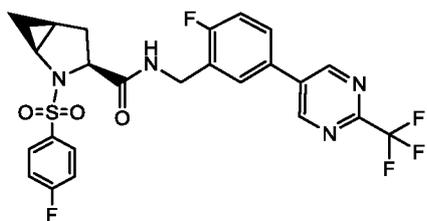
5

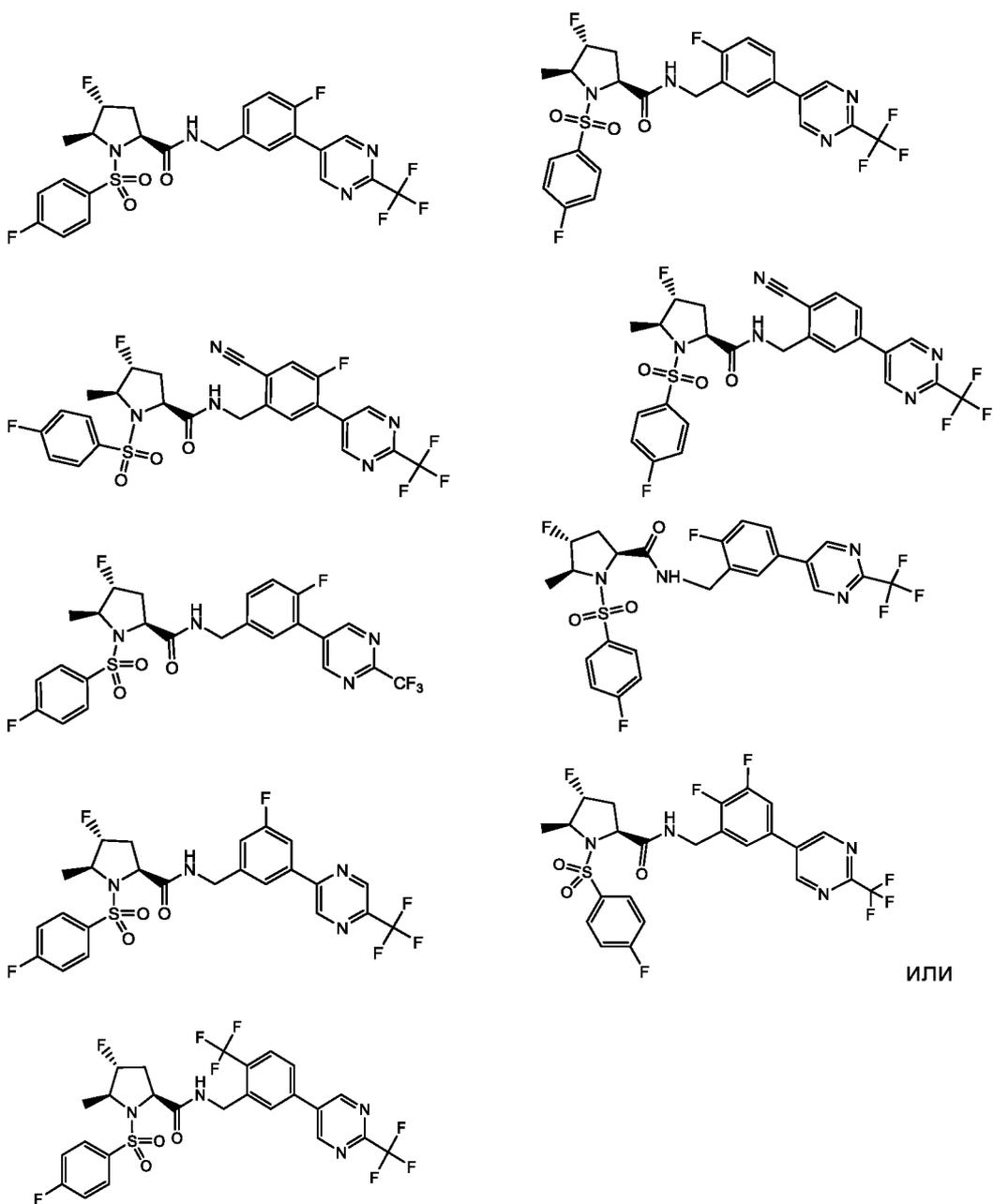
или его соль.

[0542] EEE205.

Соединение согласно EEE66, которое представляет

собой:

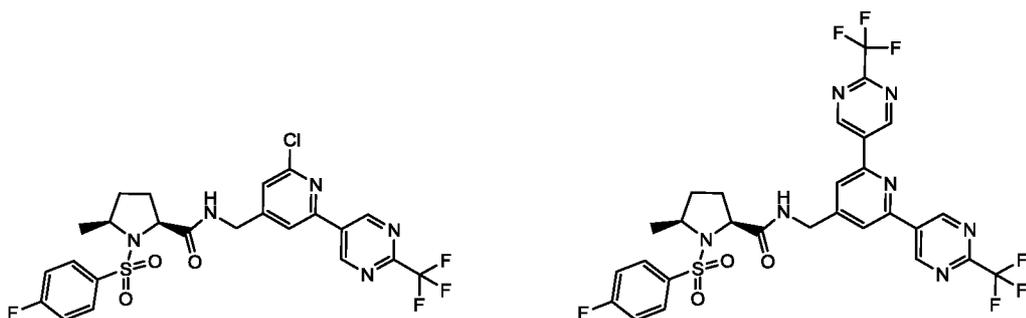


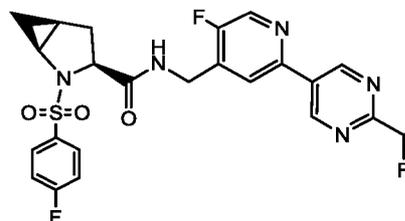
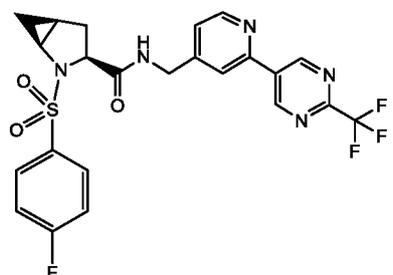
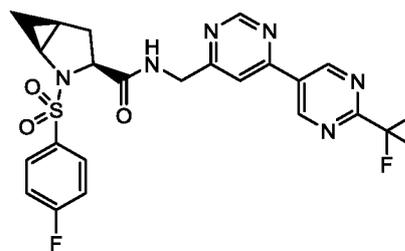
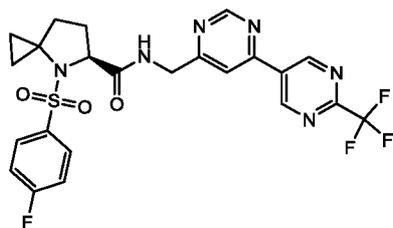
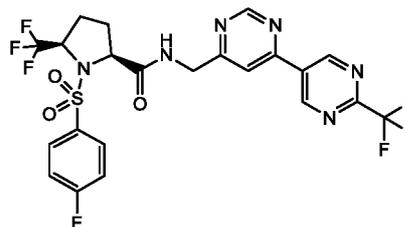
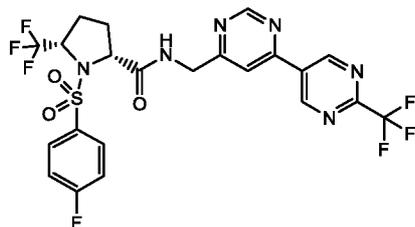
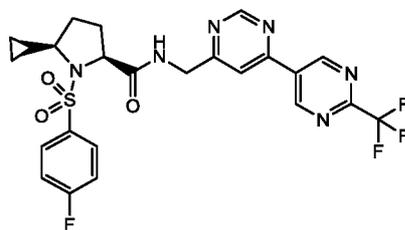
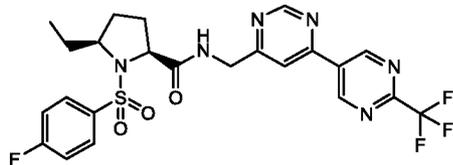
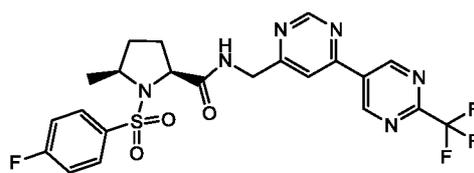
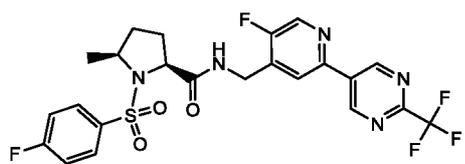


5

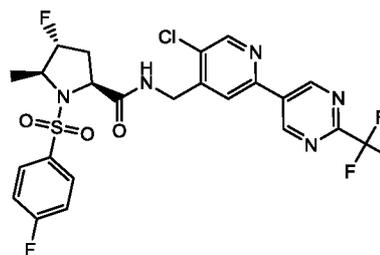
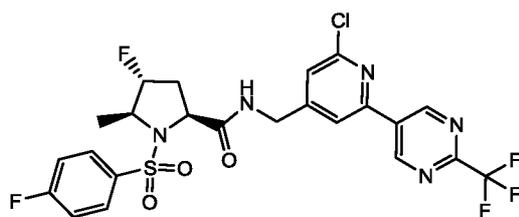
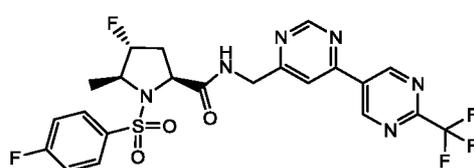
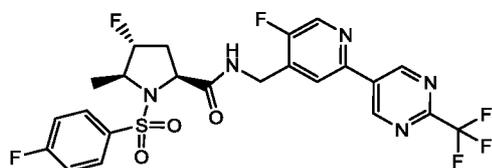
или его соль.

[0543] EEE206. Соединение согласно EEE76, которое представляет собой:

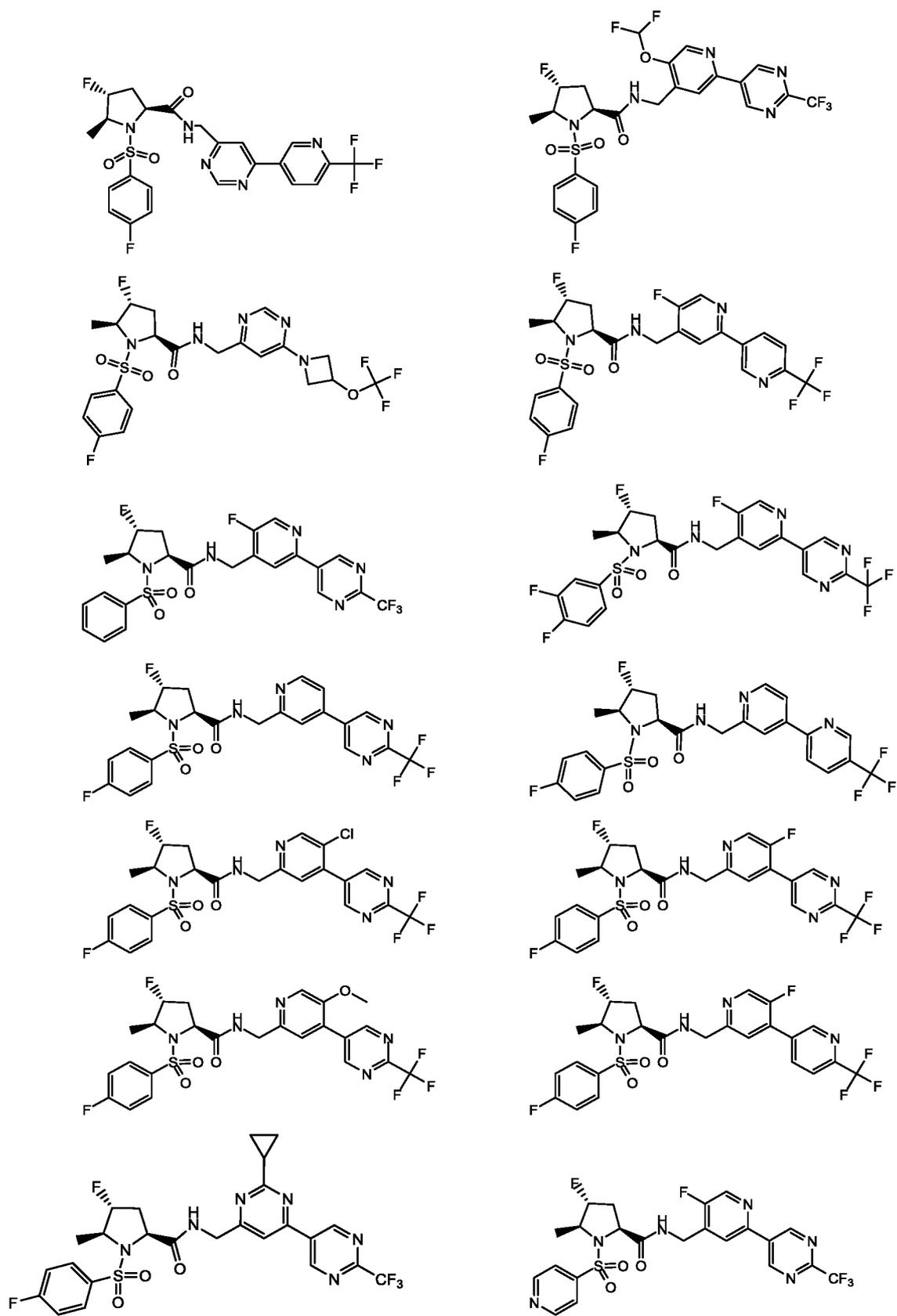


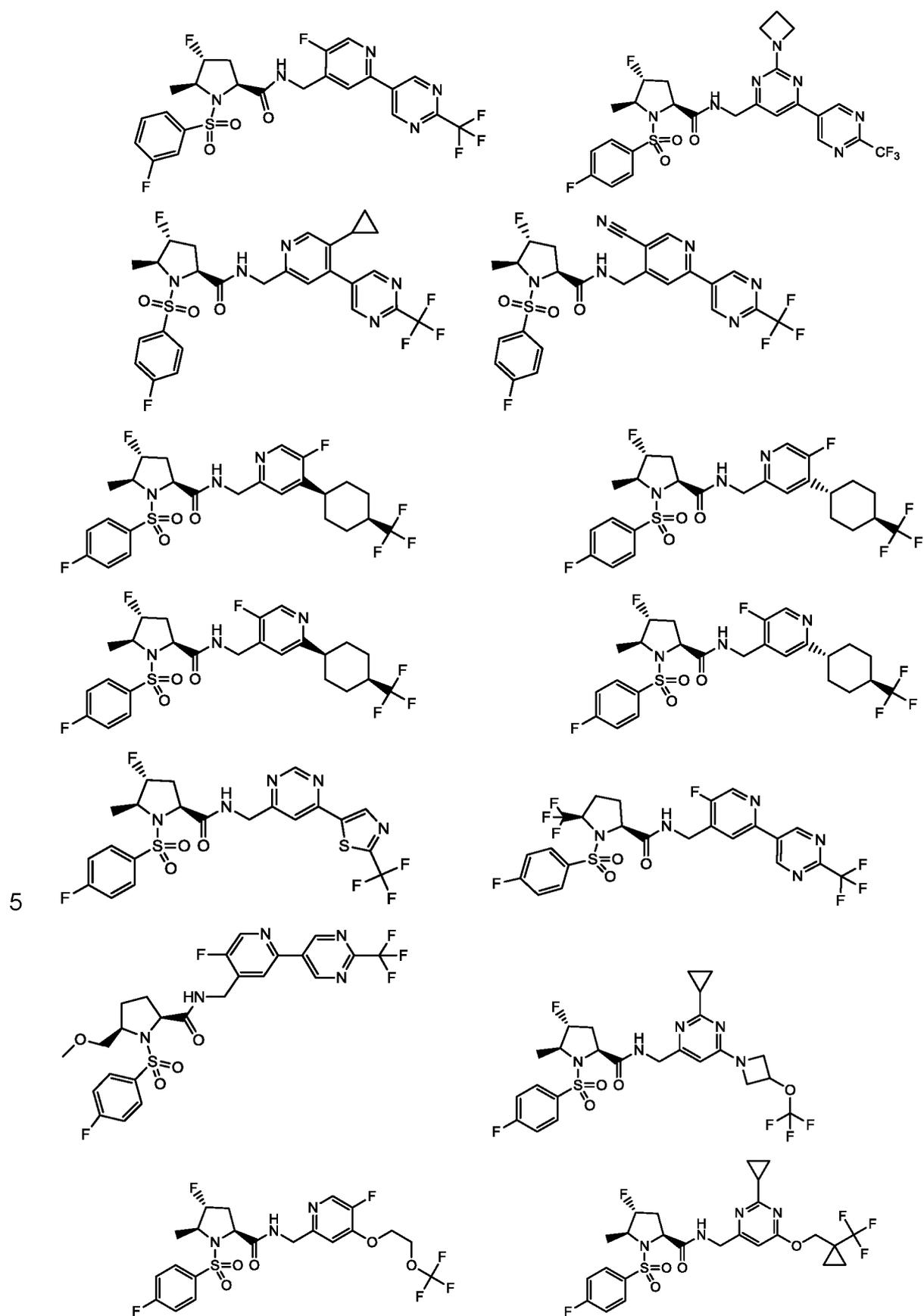


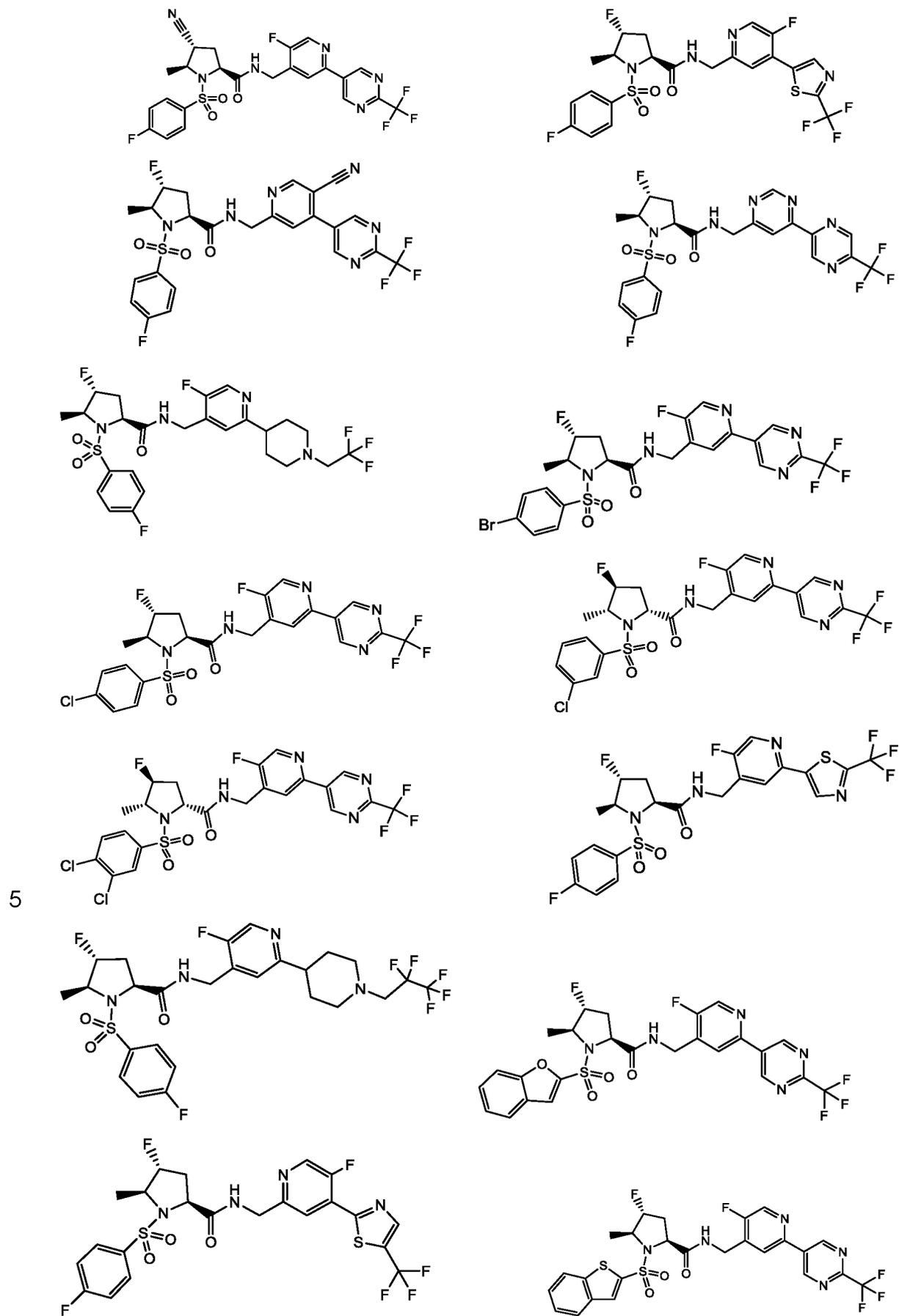
5

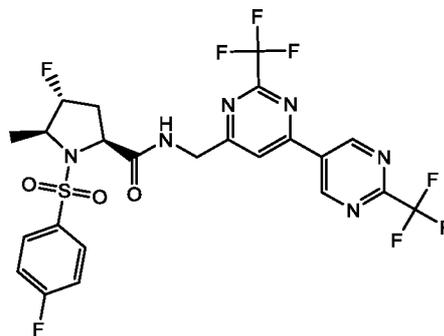
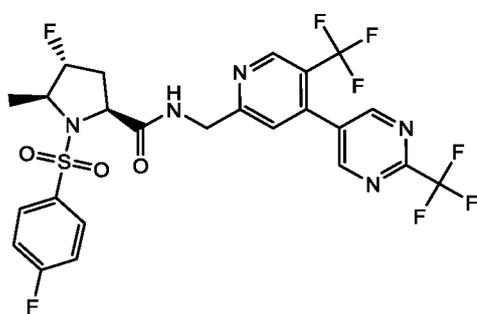
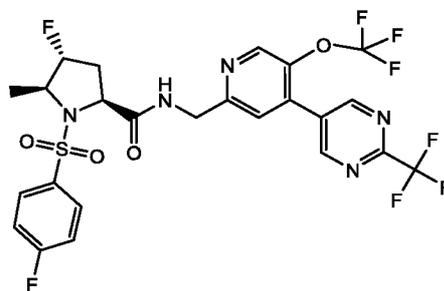
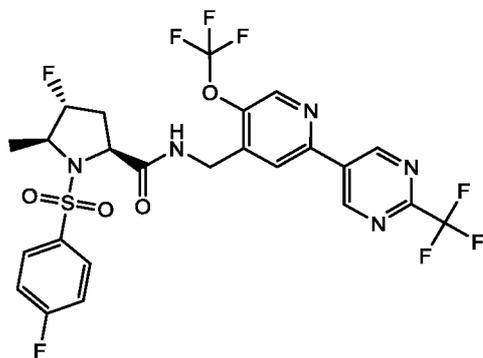
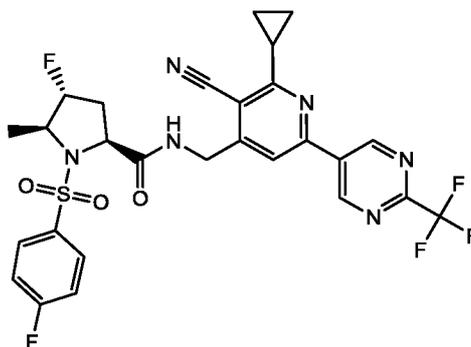
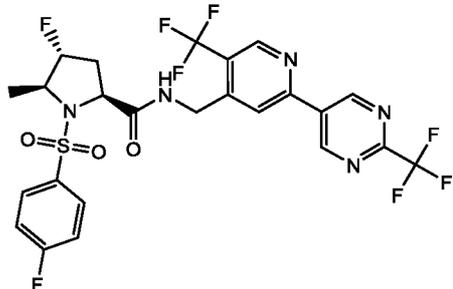
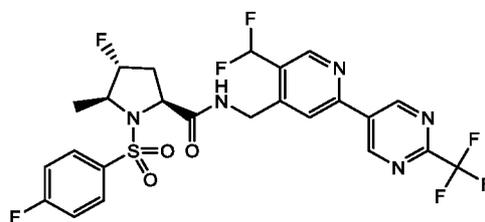
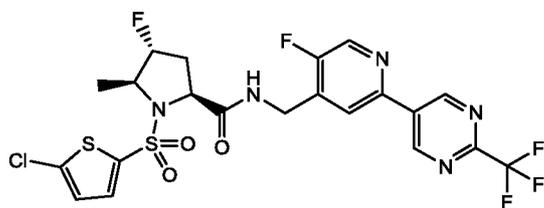
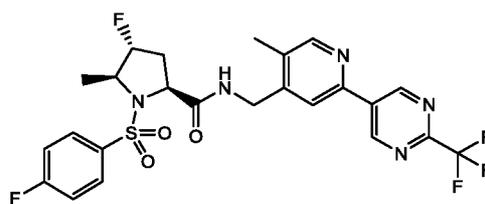
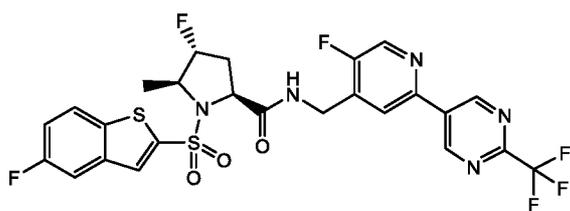


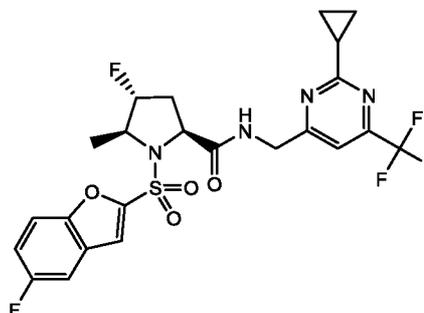
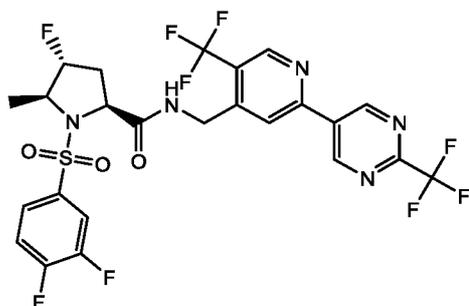
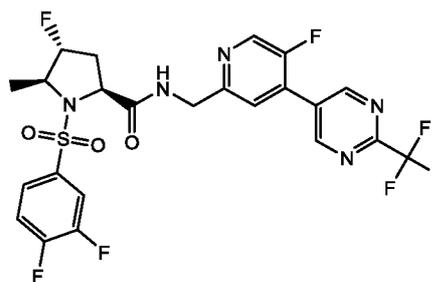
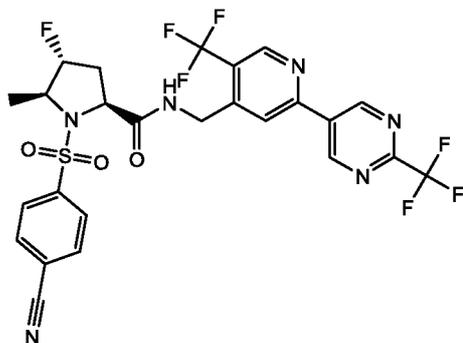
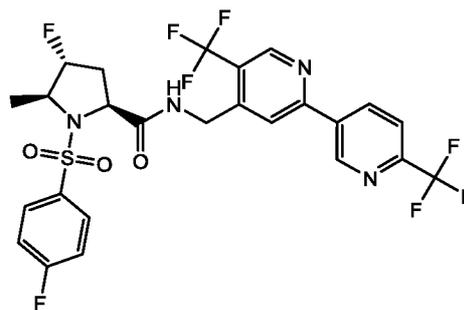
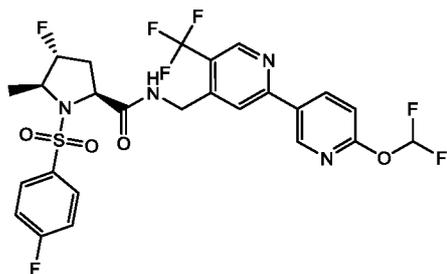
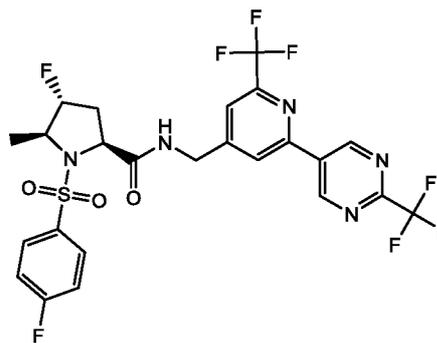
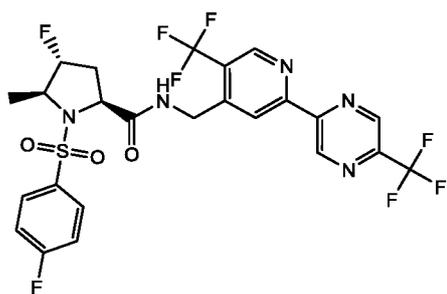
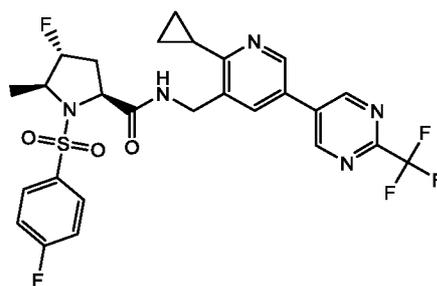
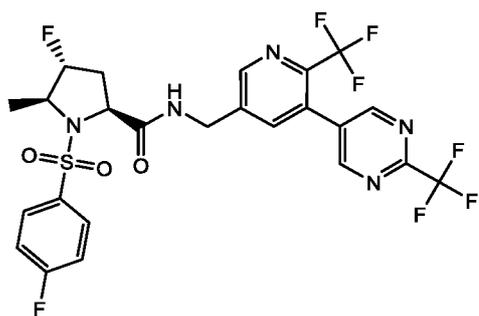
5

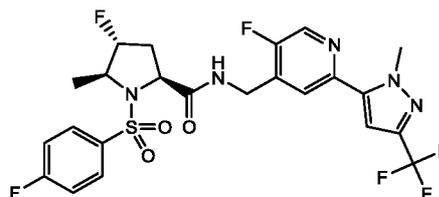
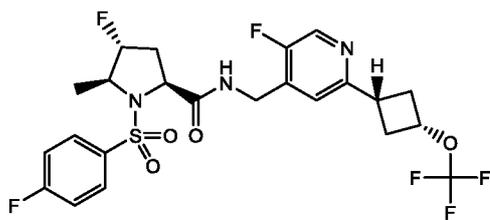
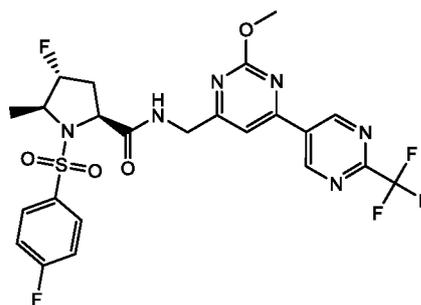
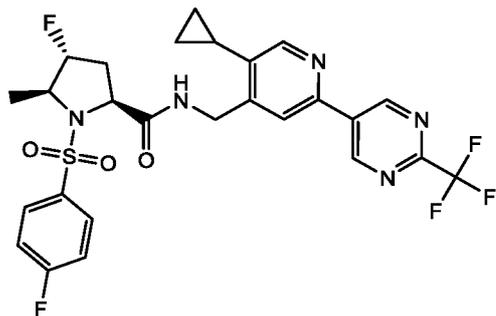
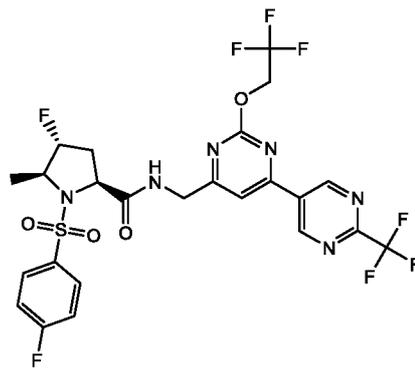
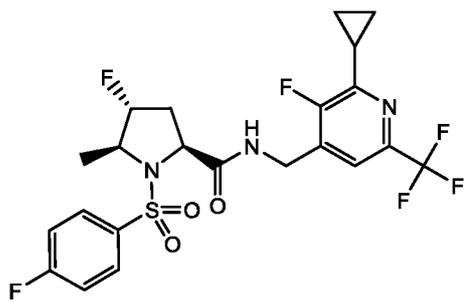
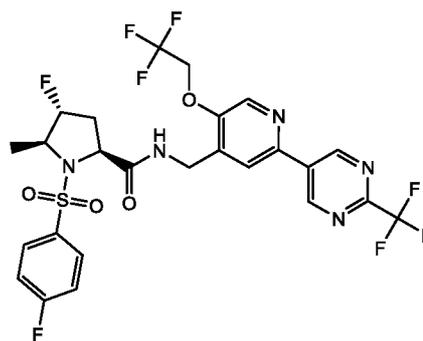
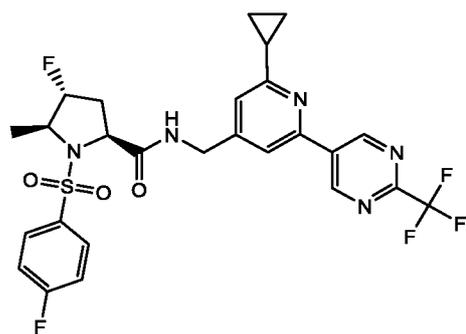




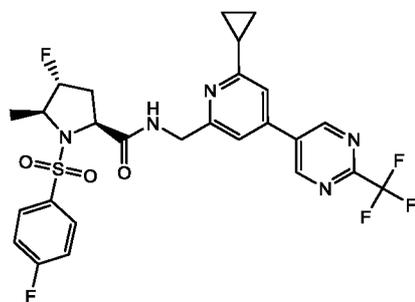
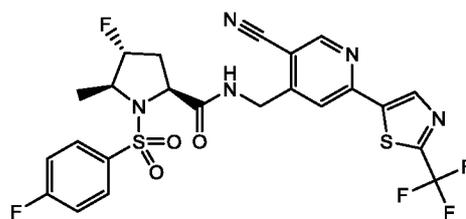


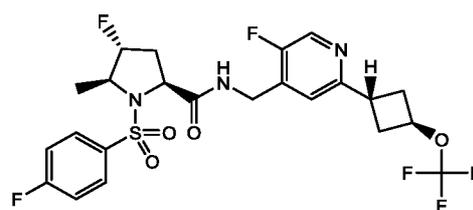
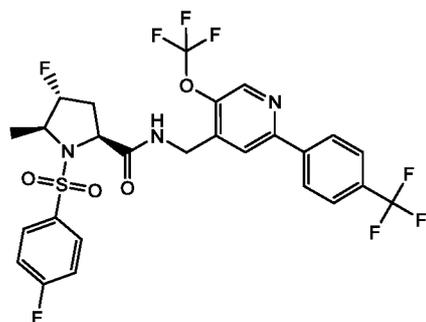
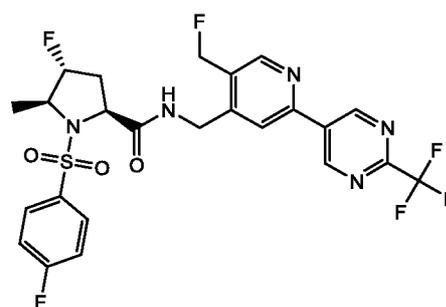
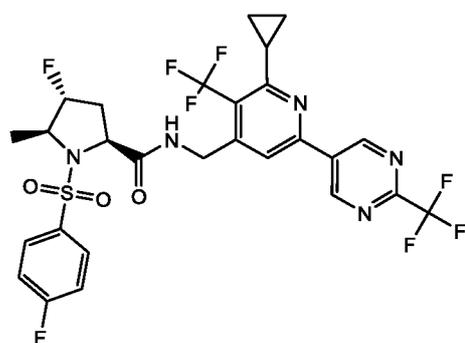
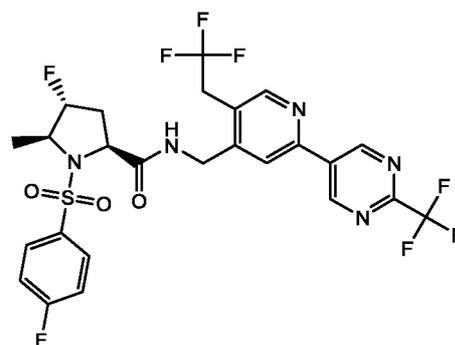
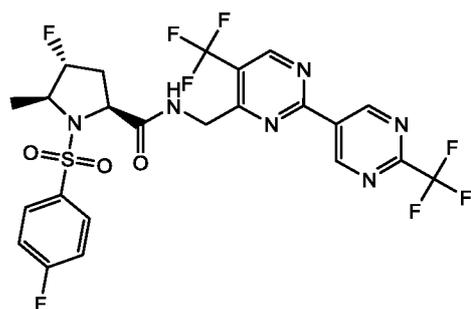
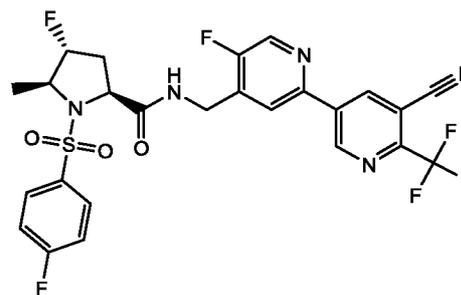
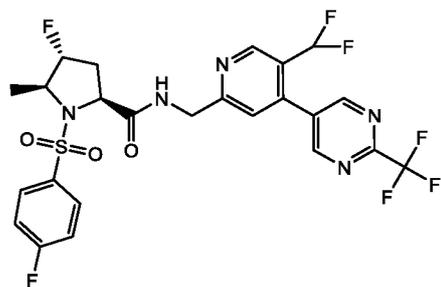
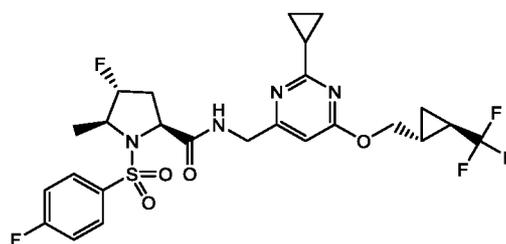
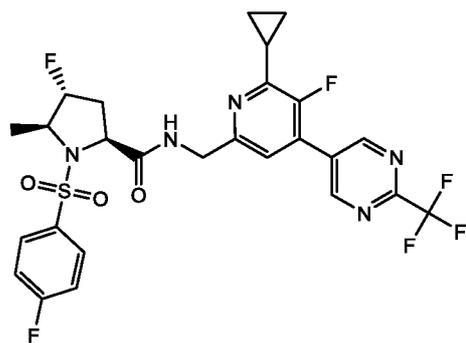


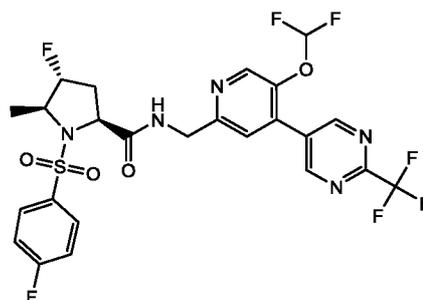
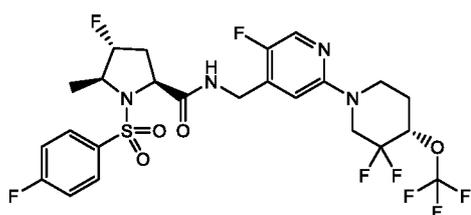
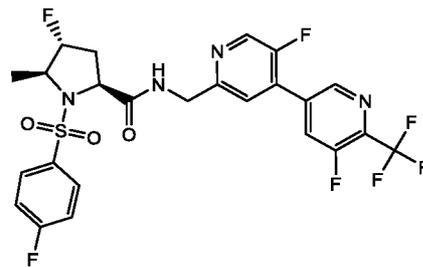
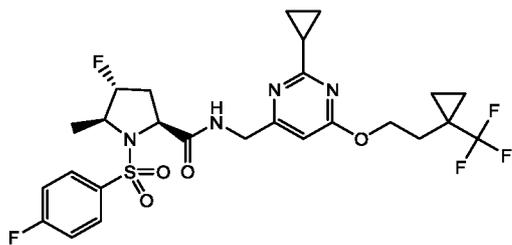
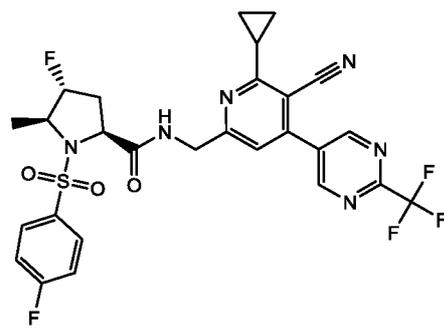
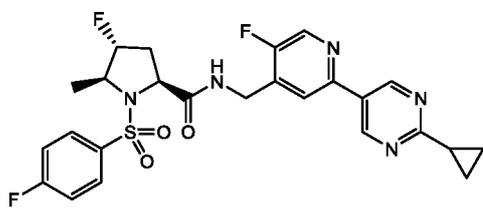




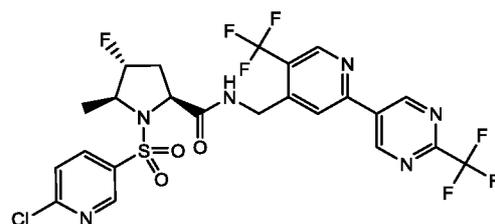
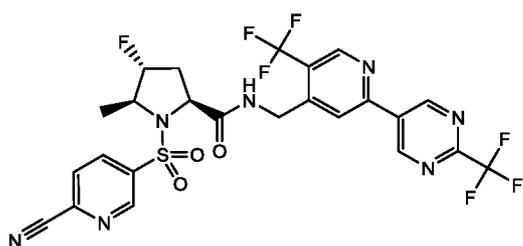
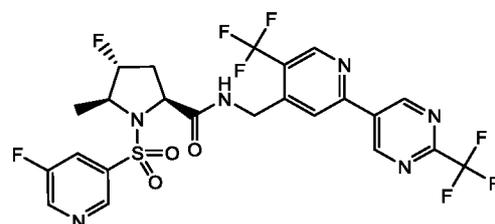
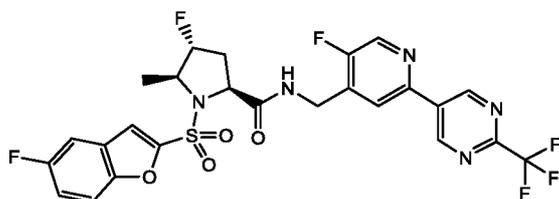
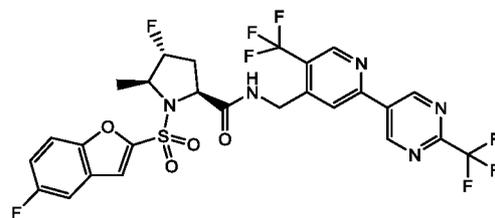
5



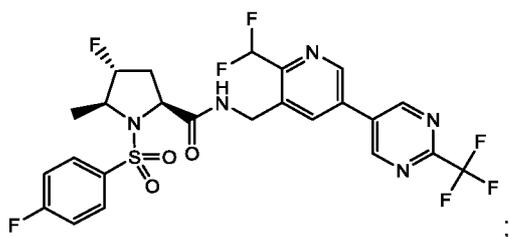




5



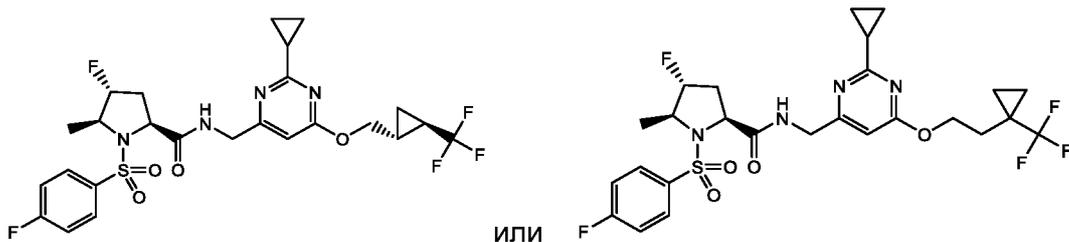
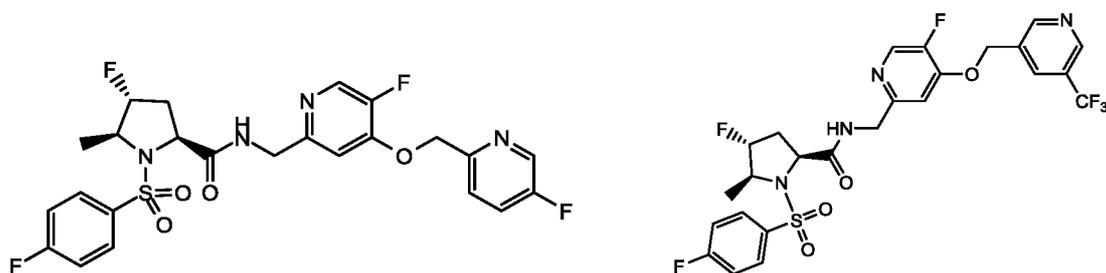
ИЛИ



или его соль.

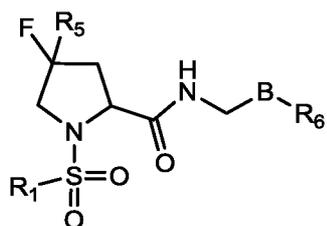
[0544] EEE207. Соединение согласно EEE1, где соединение

5 представляет собой:



или его соль.

[0545] EEE208. Соединение формулы VI:



10

VI,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

15

B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

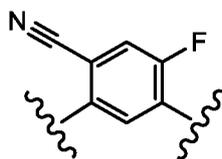
R<sup>5</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

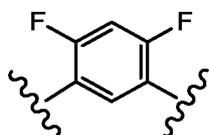
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или его соль.

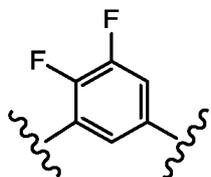
[0546] EEE209. Соединение согласно EEE208, где B<sup>2</sup> представляет собой:



[0547] EEE210. Соединение согласно EEE208, где B<sup>2</sup> представляет собой:

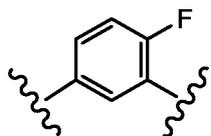


[0548] EEE211.  
с собой:



Соединение согласно EEE208, где  $B^2$  представляет

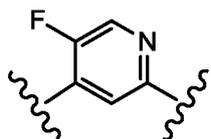
5 собой:



[0549] EEE212.

Соединение согласно EEE208, где  $B^2$  представляет

с собой:

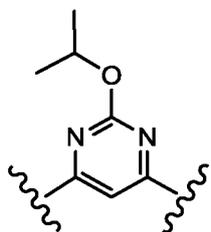


[0550] EEE213.

Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

10

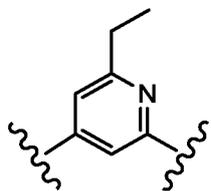
с собой:



[0551] EEE214.

Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

с собой:



[0552] EEE215.

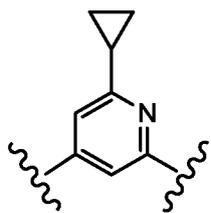
Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

15

с собой:

[0553] EEE216.

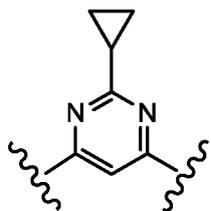
Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет



[0554] EEE217.

Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

собой:

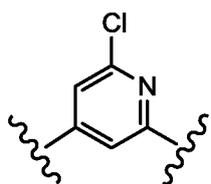


5

[0555] EEE218.

Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

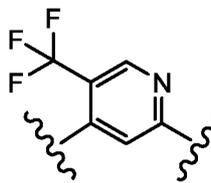
собой:



[0556] EEE219.

Соединение согласно EEE208, где  $B^3$  представляет

собой:



10

[0557] EEE220.

Соединение согласно любому из EEE208-219, где  $R^5$ 

представляет собой H.

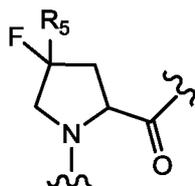
[0558] EEE221.

Соединение согласно любому из EEE208-219, где  $R^5$ представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

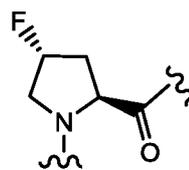
15

[0559] EEE222.

Соединение согласно EEE220, где группа



представляет собой:



[0560] EEE223.

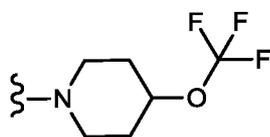
Соединение согласно EEE220, где группа



[0561] EEE224. Соединение согласно любому из EEE208-223, где R<sup>6</sup> представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл.

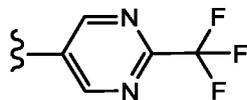
5 [0562] EEE225. Соединение согласно EEE224, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероцикл.

[0563] EEE226. Соединение согласно EEE225, где R<sup>6</sup> представляет собой:

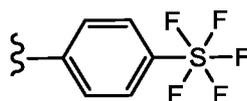


10 [0564] EEE227. Соединение согласно любому из EEE208-223, где R<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил.

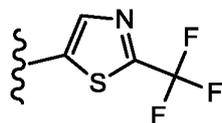
[0565] EEE228. Соединение согласно EEE227, где R<sup>6</sup> представляет собой:



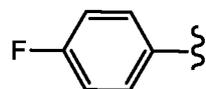
15 [0566] EEE229. Соединение согласно любому из EEE208-223, где R<sup>6</sup> представляет собой:



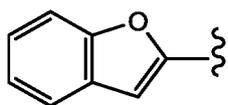
[0567] EEE230. Соединение согласно любому из EEE208-223, где R<sup>6</sup> представляет собой:



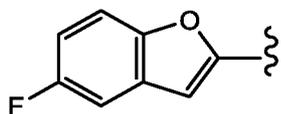
20 [0568] EEE231. Соединение согласно любому из EEE1-201 и EEE208-230, где R<sup>1</sup> представляет собой:



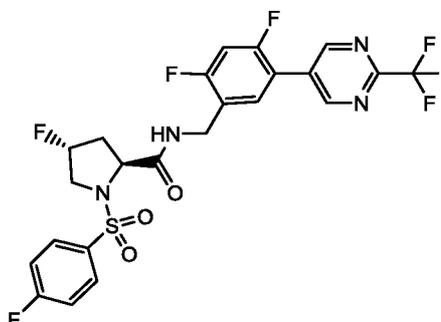
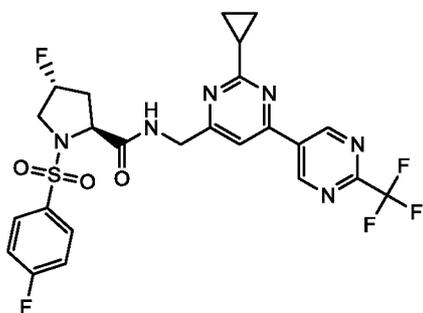
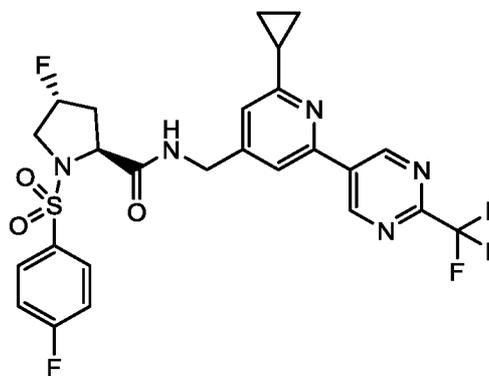
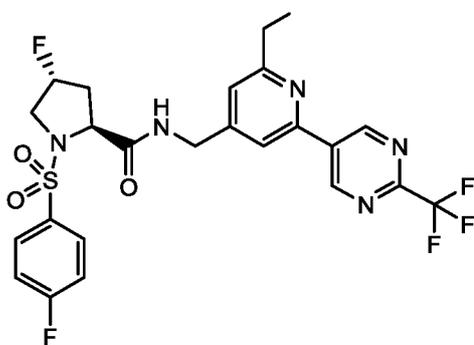
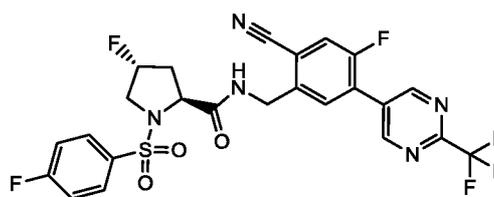
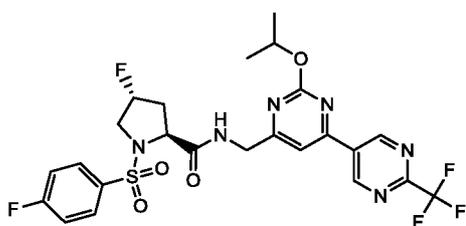
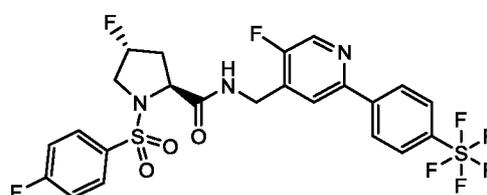
[0569] EEE232. Соединение согласно любому из EEE1-201 и EEE208-230, где R<sup>1</sup> представляет собой:

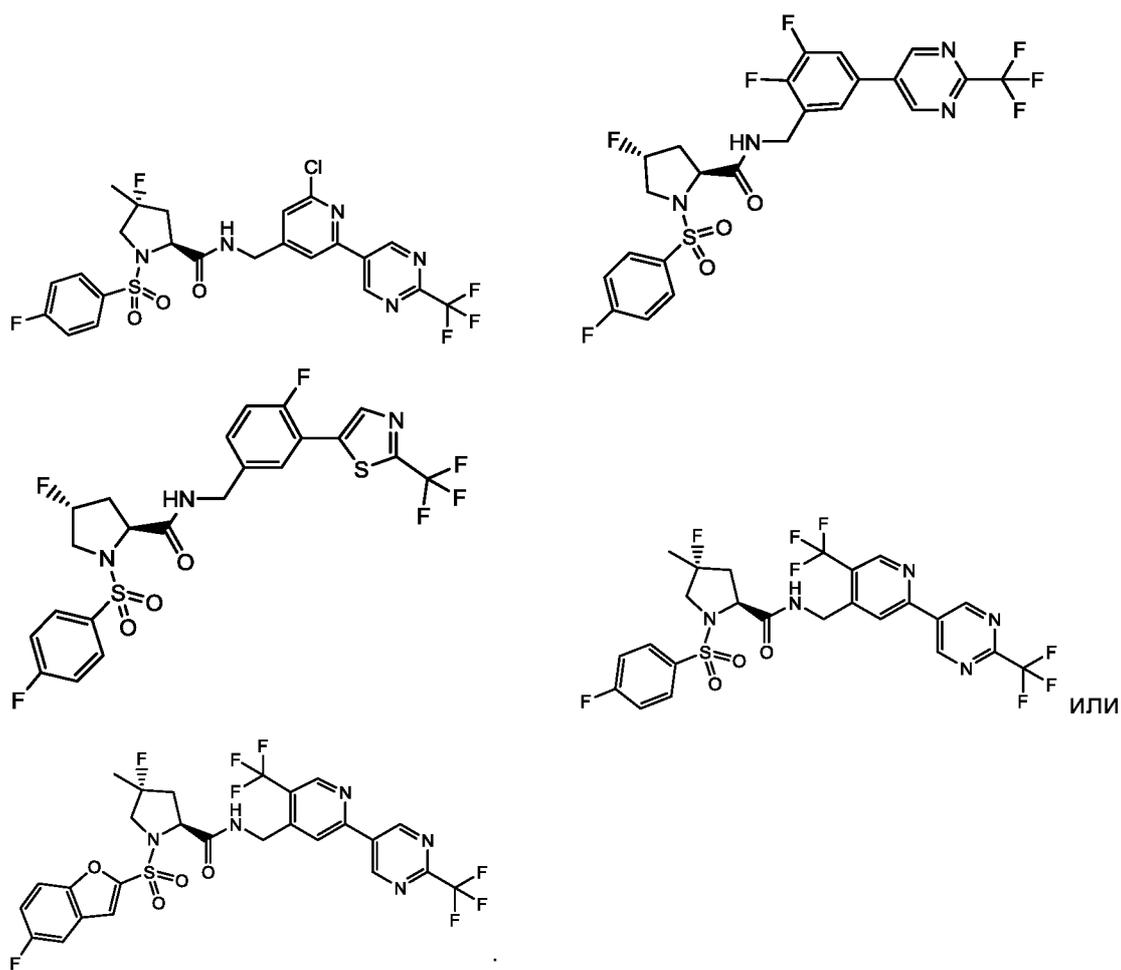


[0570] EEE233. Соединение согласно любому из EEE1-201 и EEE208-230, где R<sup>1</sup> представляет собой:



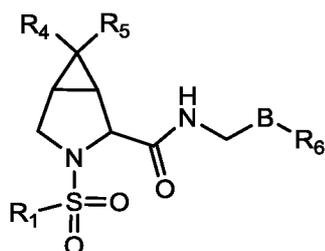
5 [0571] EEE234. Соединение согласно EEE208, где соединение представляет собой:





или его соль.

5 [0572] EEE235. Соединение формулы VII:



VII,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

10 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой,  
 5 независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбраны среди следующих: H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

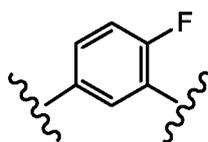
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или  
 15

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

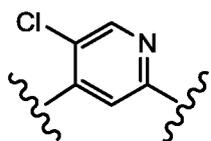
R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;  
 20  
 25

или его соль.

[0573] EEE236. Соединение согласно EEE235, где B<sup>2</sup> представляет собой:



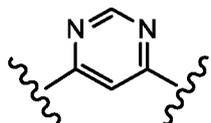
[0574] EEE237. Соединение согласно EEE235, где B<sup>3</sup> представляет собой:



[0575] EEE238.

Соединение согласно EEE235, где  $B^3$  представляет

собой:

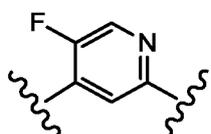


5

[0576] EEE239.

Соединение согласно EEE235, где  $B^3$  представляет

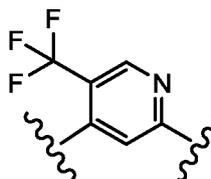
собой:



[0577] EEE240.

Соединение согласно EEE235, где  $B^3$  представляет

собой:

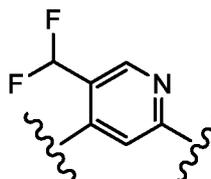


10

[0578] EEE241.

Соединение согласно EEE235, где  $B^3$  представляет

собой:

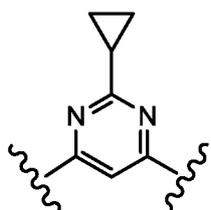


[0579] EEE242.

Соединение согласно EEE235, где  $B^3$  представляет

15

собой:



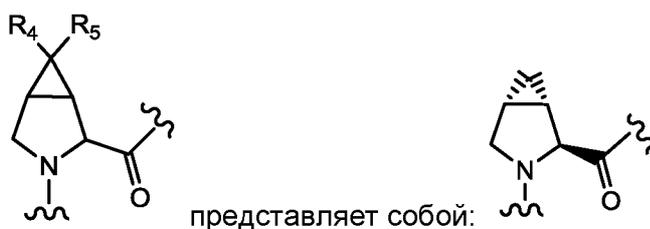
[0580] EEE243.

Соединение согласно любому из EEE235-242, где  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой  $CH_3$ .

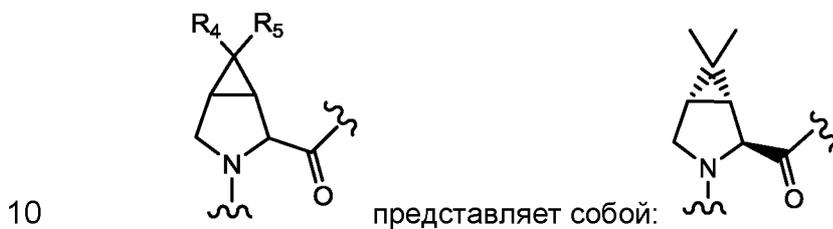
[0581] EEE244. Соединение согласно любому из EEE235-242, где  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой галоген.

[0582] EEE245. Соединение согласно EEE244, где  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой фтор.

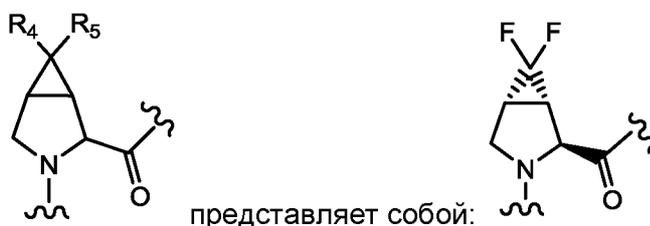
5 [0583] EEE246. Соединение согласно любому из EEE235-242, где группа



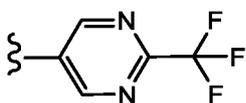
[0584] EEE247. Соединение согласно любому из EEE235-242, где группа



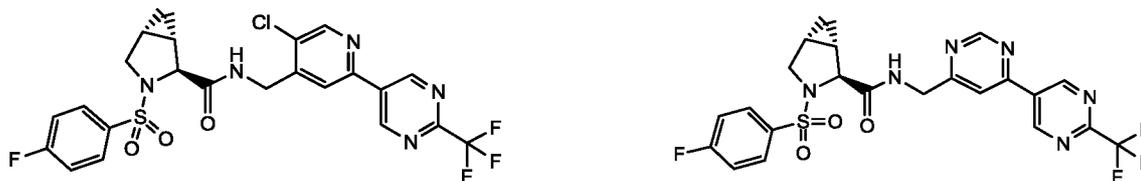
[0585] EEE248. Соединение согласно любому из EEE235-242, где группа



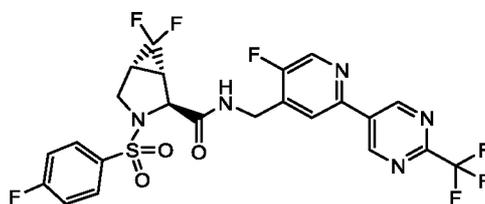
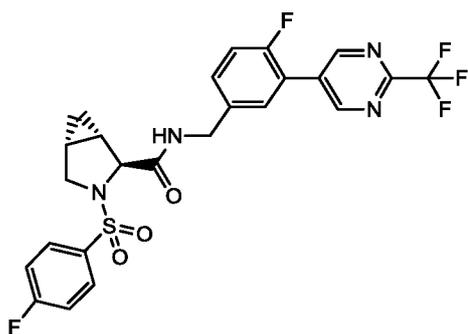
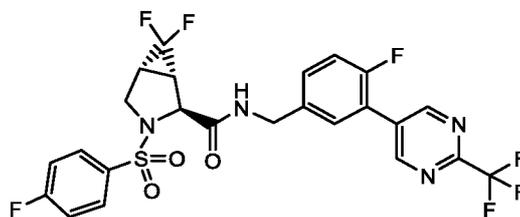
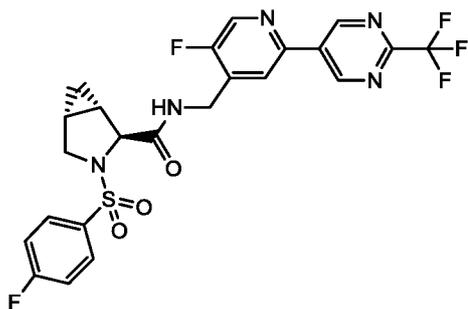
15 [0586] EEE249. Соединение согласно любому из EEE235-248, где  $R^6$  представляет собой:



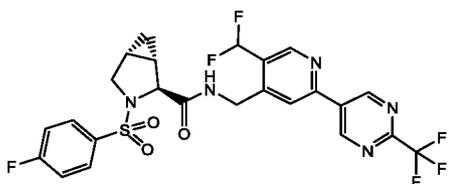
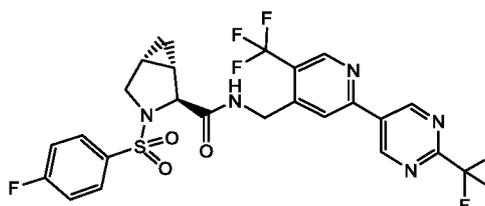
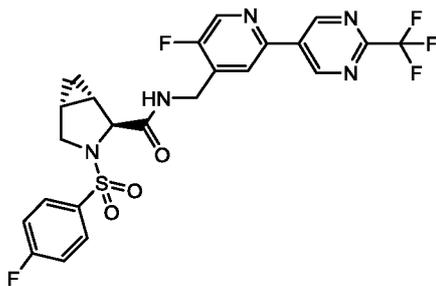
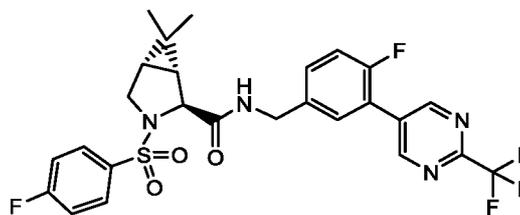
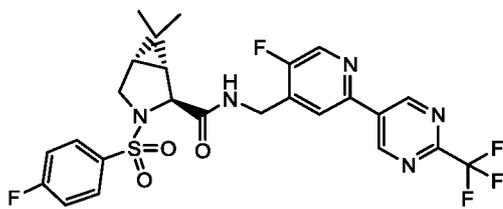
[0587] EEE250. Соединение согласно EEE235, где соединение представляет собой:



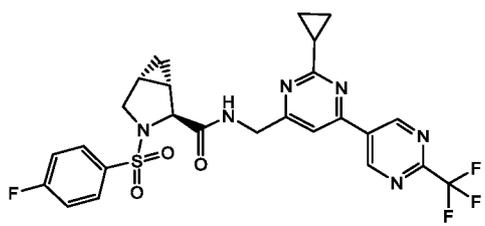
20



5



или

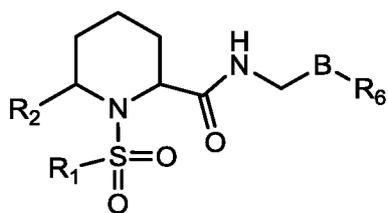


10

или его соль.

[0588] EEE251.

Соединение формулы VIII:



VIII,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

5 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

10 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой,  
15 независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой,  
25 независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

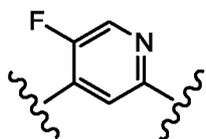
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  
30 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем

одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

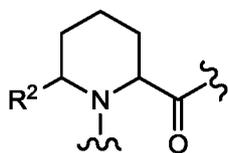
или его соль.

5 [0589] EEE252. Соединение согласно EEE251, где B<sup>3</sup> представляет собой:

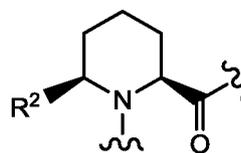


[0590] EEE253. Соединение согласно любому из EEE251-252, где R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

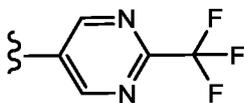
10 [0591] EEE254. Соединение согласно любому из EEE251-253, где группа



представляет собой:

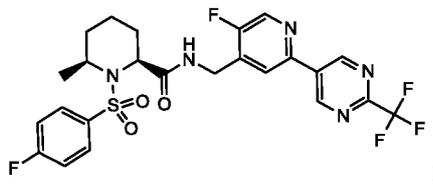


[0592] EEE255. Соединение согласно любому из EEE251-254, где R<sup>6</sup> представляет собой:



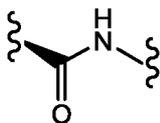
15

[0593] EEE256. Соединение согласно EEE251, где соединение представляет собой:



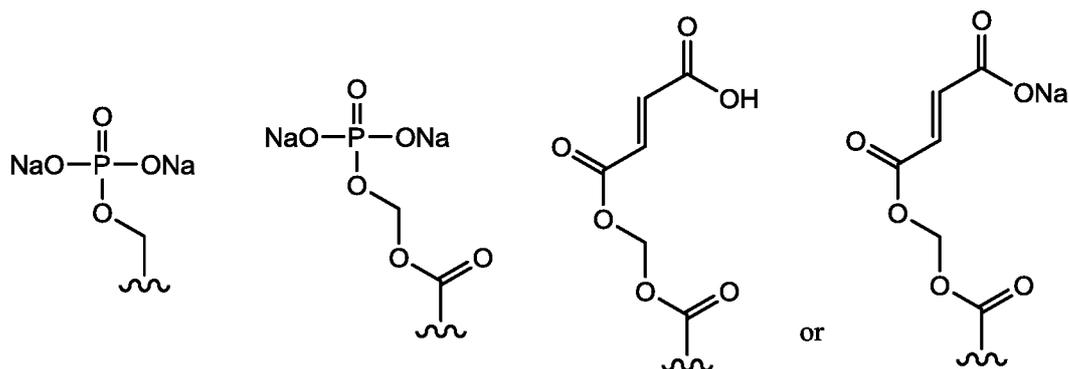
или его соль.

20 [0594] EEE257. Соединение согласно любому из EEE1-256, где атом водорода в:

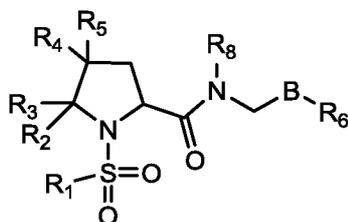


замещен пролекарственной группировкой.

25 [0595] EEE258. Соединение согласно EEE257, где пролекарственная группировка представляет собой:



[0596] EEE259. Соединение формулы IX:



IX,

5 где:

В представляет собой В<sup>1</sup>, В<sup>2</sup> или В<sup>3</sup>;

В<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в  
кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен  
одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих:  
10 галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

В<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным  
или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди  
следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и  
15 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

В<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный  
гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной  
группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный  
20 гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил; и где любая  
из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-  
членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной  
или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  
CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

5  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил; где  $(C_1-C_6)$ алкил, возможно, замещен  $O(C_1-C_6)$ алкилом;

$R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

10  $R^4$  представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

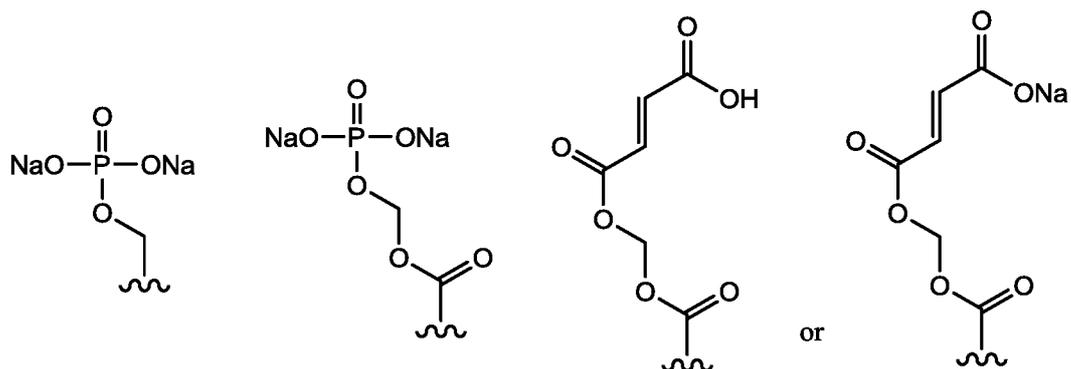
15  $R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

20  $R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

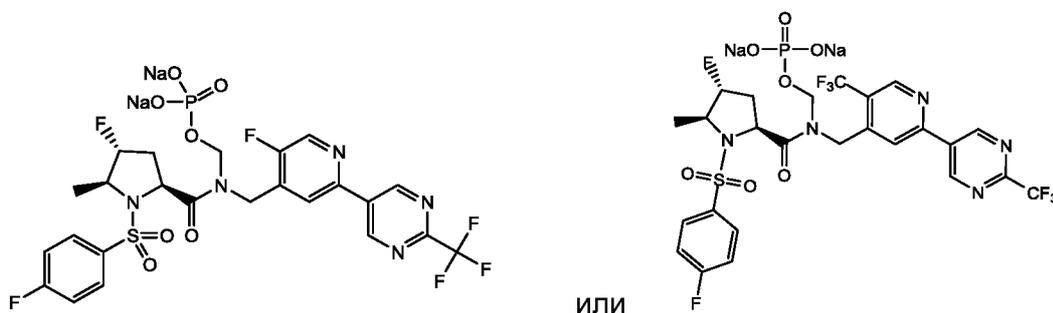
25  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^8$  представляет собой  $CH_2OPO_3Na_2$ ;  $C(=O)OCH_2OPO_3Na_2$ ;  $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)OH$ ; или  $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)ONa$ ; или его соль.

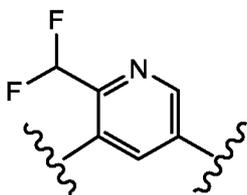
30 [0597] EEE260. Соединение согласно EEE259, где  $R^8$  представляет собой:



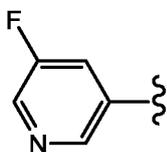
[0598] EEE261. Соединение согласно EEE259, где соединение представляет собой:



5 [0599] EEE262. Соединение согласно EEE76, где B<sup>3</sup> представляет собой:

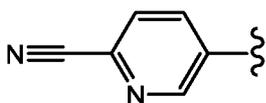


[0600] EEE263. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



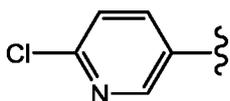
10

[0601] EEE264. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



15

[0602] EEE265. Соединение согласно любому из EEE1-189, где R<sup>1</sup> представляет собой:



[0603] EEE266. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или  
5 эксципиент.

[0604] EEE267. Соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственной терапии.

[0605] EEE268. Соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания  
10 органов дыхания.

[0606] EEE269. Соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.

[0607] EEE270. Способ лечения заболевания органов дыхания у  
15 млекопитающего, включающий введение соединения, описанного в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему.

[0608] EEE271. Соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемая соль для модуляции активности TRPA1.

[0609] EEE272. Соединение, описанное в любом из EEE1-265, или его  
20 фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1.

[0610] EEE273. Соединение согласно EEE272, где заболевание или  
25 состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

[0611] EEE274. Соединение согласно EEE272, где заболевание или  
30 состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0612] EEE275. Применение соединения, описанного в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного

средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, которое опосредовано активностью TRPA1.

5 [0613] EEE276. Применение согласно EEE275, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

10 [0614] EEE277. Применение согласно EEE275, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

15 [0615] EEE278. Способ модуляции активности TRPA1, включающий контактирование TRPA1 с соединением, описанным в любом из EEE1-265, или его солью.

[0616] EEE279. Способ лечения у млекопитающего заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, включающий введение млекопитающему соединения, описанного в любом из EEE1-265, или его фармацевтически приемлемой соли.

20 [0617] EEE280. Способ согласно EEE279, где заболевание или состояние представляет собой боль, зуд, воспалительное заболевание, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническое обструктивное  
25 заболевание легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

[0618] EEE281. Способ согласно EEE279, где заболевание или состояние представляет собой боль, артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

30 [0619] EEE282. Способ согласно EEE281, где заболевание или состояние представляет собой астму.

[0620] EEE283. Соединение согласно любому из предыдущих воплощений, где соль соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

35 [0621] В другом воплощении согласно данному изобретению соединения формулы I являются изотопно мечеными путем замены одного или более чем

одного атома другим атомом, имеющим отличающуюся атомную массу или массовое число. Такие изотопно меченные (т.е. меченные радиоактивным изотопом) соединения формулы I входят в объем данного изобретения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы I, включают

5 изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как, но не ограничиваясь ими,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , соответственно. Эти изотопно меченные соединения можно было бы использовать, чтобы помочь определить или измерить

10 эффективность соединений путем характеристики, например, места или способа воздействия на ионные каналы или аффинности связывания с фармакологически важным участком действия на ионных каналах, в частности, TRPA1. Некоторые изотопно меченные соединения формулы I, например, содержащие радиоактивный изотоп, могут быть использованы в исследованиях тканевого распределения лекарственных средств и/или субстрата. Для этой цели особенно полезны

15 радиоактивные изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , с учетом их легкости встраивания и готовых средств обнаружения. Например, соединение формулы I может быть обогащено на 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 или 99 процентов данным изотопом.

[0622] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ ,

20 может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требуемой дозировки.

[0623] Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть использовано в исследованиях позитронной эмиссионной

25 топографии (Positron Emission Topography, PET) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Изотопно меченные соединения формулы I, как правило, могут быть получены стандартными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в примерах, изложенных ниже, с использованием подходящего изотопно меченного реагента

30 вместо немеченого реагента, используемого ранее.

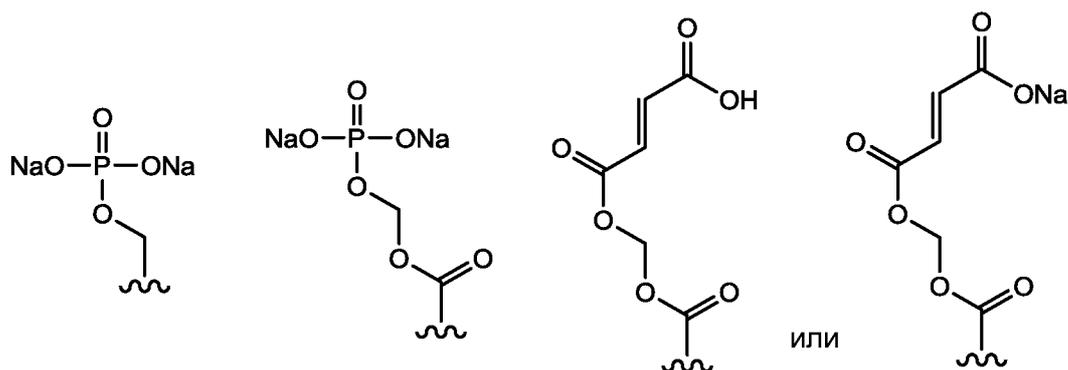
[0624] В другом воплощении данное изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле I и фармацевтически приемлемый

носитель.

35 [0625] В дополнение к солевым формам данное изобретение предлагает соединения в виде пролекарственной формы. Используемый в данном документе

термин "пролекарство" относится к таким соединениям, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях, образуя соединения согласно данному изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения согласно данному изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства можно медленно превращать в соединения согласно данному изобретению, если их помещают в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0626] Пролекарства согласно данному изобретению включают замещение атома водорода пролина (N-H) пролекарственной группировкой. Пролекарственная группа может включать фосфаты, сложные эфиры фосфатов, алкилфосфаты, алкилфосфатные эфиры, простые ацильные эфиры или другие пролекарственные группировки, описанные ниже. В некоторых воплощениях пролекарственная группировка представляет собой:



15

[0627] Также охватываются дополнительные типы пролекарств. Например, когда аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно соединяются посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксидной или карбоновокислотной группой соединения согласно данному изобретению. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваясь ими, природные аминокислоты, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают фосфосерин, фосфотреонин, фосфотирозин, 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, гамма-карбоксивалериановую кислоту, гиппуриновую кислоту, октагидроиндол-2-карбоновую кислоту, статины, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, пеницилламин, орнитин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, метилаланин, парабензоилфенилаланин, фенилглицин, пропаргилглицин, саркозин, метионинсульфон и трет-бутилглицин.

20

25

[0628] Также охватываются дополнительные типы пролекарств. Например, свободная карбоксильная группа соединения согласно данному изобретению может быть дериватизирована в виде амида или сложного алкилового эфира. В качестве другого примера соединения согласно данному изобретению, содержащие свободные гидроксигруппы, могут быть дериватизированы в виде пролекарств путем превращения гидроксильной группы в такую группу как, но не ограничиваясь ими, фосфатноэфирная, гемисукцинатная, диметиламиноацетатная или фосфорилоксиметилкарбонильная группа, как указано в Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. Также включены карбаматные пролекарства гидроксигрупп, а также карбонатные пролекарства, сульфонатные эфиры и сульфатные эфиры гидроксигрупп. Также включена дериватизация гидроксигрупп в виде (ацилокси)метиловых и (ацилокси)этиловых эфиров, где ацильная группа может быть алкильным сложным эфиром, возможно, замещенным группами, включая, но не ограничиваясь ими, эфирные, аминовые и карбоновокислотные функциональные группы, или где ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описано выше. Пролкарства этого типа описаны в J. Med. Chem., (1996), 39:10. Более конкретные примеры включают замещение атома водорода в спиртовой группе такой группой как (C<sub>1-6</sub>)алканоилоксиметил, 1-((C<sub>1-6</sub>)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C<sub>1-6</sub>)алканоилокси)этил, (C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C<sub>1-6</sub>)алканоил, альфа-амино(C<sub>1-4</sub>)алканоил, ариацил и альфа-аминоацил или альфа-аминоацил-альфа-аминоацил, где каждая альфа-аминоацильная группа независимо выбрана из природных L-аминокислот, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)алкила)<sub>2</sub> или гликозила (радикал, полученный в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы углевода).

[0629] Дополнительные примеры пролекарственных производных см., например, в а) Design of Prodrugs под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), и в Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, под редакцией K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, глава 5 "Design and Application of Prodrugs," от H. Bundgaard p. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); г) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); и е) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), каждый из которых специально включен в данный документ посредством ссылки.

[0630] Кроме того, данное изобретение предлагает метаболиты соединений согласно данному изобретению. Используемый в данном документе термин "метаболит" относится к продукту, полученному в результате метаболизма в организме указанного соединения или его соли. Такие продукты могут быть  
5 получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления вводимого соединения и т.п.

[0631] Метаболитные продукты, как правило, идентифицируют путем получения радиоактивно меченного (например,  $^{14}\text{C}$  или  $^3\text{H}$ ) изотопа соединения  
10 согласно изобретению, введения его парентерально в обнаруживаемой дозе (например, более чем примерно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, ожидания в течение достаточного для метаболизма времени (как правило, от 30 секунд до 30 часов) и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти  
15 продукты легко выделяются, поскольку они мечены (другие выделяются с помощью антител, способных связывать эпитопы, сохраняющиеся в метаболите). Метаболитные структуры определяют стандартным образом, например, с помощью матамасс-спектрометрического (МС)-, ЖХ/МС- или ЯМР-анализа. В целом, анализ метаболитов проводится так же, как традиционные исследования метаболизма  
20 лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области. Метаболитные продукты, если они не найдены *in vivo*, могут быть использованы в диагностических анализах для терапевтического дозирования соединений согласно изобретению.

[0632] Некоторые соединения согласно данному изобретению могут  
25 существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и охватываются данным изобретением. Некоторые соединения согласно данному изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. Как правило,  
30 все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных данным изобретением, и охватываются данным изобретением.

[0633] Фармацевтические композиции и введение

[0634] В дополнение к одному или более чем одному из приведенных выше  
35 соединений (включая стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, метаболиты, изотопы, их фармацевтически приемлемые соли или

пролекарства), данное изобретение также относится к композициям и лекарственным средствам, содержащим соединение формулы I или его воплощение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Композиции согласно данному изобретению могут быть использованы для селективного ингибирования TRPA1 у пациентов (например, у людей).

[0635] Термин "композиция", используемый в данном документе, охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно образуется из комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не вредны для его реципиента.

[0636] В одном воплощении данное изобретение предлагает фармацевтические композиции или лекарственные средства, содержащие соединение формулы I или его воплощение (и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, метаболиты, изотопы, их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. В другом воплощении данное изобретение предлагает получение композиций (или медикаментов), содержащих соединения согласно данному изобретению. В другом воплощении данное изобретение предлагает введение соединений формулы I или их воплощений и композиций, содержащих соединения формулы I или их воплощения, пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом.

[0637] Композиции собирают в состав, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, подлежащие рассмотрению в этом контексте, включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретное заболевание, подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Эффективное количество вводимого соединения будет определяться такими соображениями и является минимальным количеством, необходимым для ингибирования активности TRPA1, которое требуется для предотвращения или лечения нежелательного заболевания или нарушения, такого как, например, боль. Например, такое количество может быть ниже количества, которое является токсичным для нормальных клеток или млекопитающего в целом.

[0638] В одном примере терапевтически эффективное количество соединения согласно данному изобретению, вводимое парентерально в одной дозе, будет находиться в диапазоне примерно 0,01-100 мг/кг, альтернативно, например, от 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в день, при этом типичный  
5 начальный диапазон используемого соединения составляет от 0,3 до 15 мг/кг/день. Суточная доза в определенных воплощениях представляет собой либо одну суточную дозу, либо разделена на 2-6 приемов в сутки, либо находится в форме с длительным высвобождением. В случае взрослого человека весом 70 кг общая суточная доза, как правило, составляет от примерно 7 до примерно 1400 мг. Этот  
10 режим дозирования может быть скорректирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Соединения могут вводиться по схеме 1-4 раза в день, предпочтительно один или два раза в день.

[0639] Соединения согласно данному изобретению можно вводить в любой удобной для введения форме, например, в виде таблеток, порошков, капсул,  
15 растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиторий, гелей, эмульсий, пластырей и т.д. Такие композиции могут содержать компоненты, стандартные для фармацевтических препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты.

[0640] Соединения согласно данному изобретению можно вводить любыми  
20 подходящими способами, включая пероральный, местный (включая буккальный и сублингвальный), ректальный, вагинальный, трансдермальный, парентеральный, подкожный, внутрибрюшинный, внутрилегочный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный и интраназальный и, при необходимости местного лечения, внутриочаговый путь введения. Парентеральные инфузии включают  
25 внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутримозговое, внутриглазное, внутриочаговое или подкожное введение.

[0641] Композиции, содержащие соединения формулы I или их воплощения, как правило, собирают в состав в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции. Типичный состав готовят путем  
30 смешивания соединения согласно данному изобретению и разбавителя, носителя или эксципента. Подходящие разбавители, носители, и эксципенты хорошо известны специалистам в данной области и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al.  
35 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago,

Pharmaceutical Press, 2005. Данные составы также могут включать один или более чем один из буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, непрозрачных агентов, агентов, способствующих скольжению, технологических модификаторов, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок, чтобы обеспечить элегантную презентацию лекарственного средства (т.е. соединения согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции) или помочь в изготовлении фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства). Приемлемые носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активный фармацевтический ингредиент согласно данному изобретению (например, соединение формулы I или его воплощение) может быть также заключен в микрокапсулы, полученные, например, с помощью методик коацервации или межфазной полимеризации, например, в гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Конкретный используемый носитель,

разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и целей, для которых применяется соединение согласно данному изобретению. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области как безопасные (GRAS) для введения млекопитающим. Как правило, безопасными 5 растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG 400, PEG 300) и т.д. и их смеси. Приемлемые разбавители, носители, эксципиенты и стабилизаторы являются нетоксичными для 10 реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают

[0642] Могут быть получены препараты соединения согласно данному изобретению (например, соединения формулы I или его воплощения) с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных 15 полимеров, содержащие соединение формулы I или его воплощение, где матрицы присутствуют в виде формованных изделий, например, пленок, или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и 20 гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), неразлагаемый этиленвинилацетат (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляной 25 кислоты (EP 133988A). Обычно липосомы имеют небольшой (примерно 200-800 ангстрем) однослойный тип, в котором содержание липидов превышает примерно 30 мол% холестерина, при этом выбранная пропорция корректируется для оптимальной терапии.

[0643] В одном примере соединения формулы I или их воплощения могут 30 быть особраны в состав путем смешивания при комнатной температуре и соответствующем pH и с желаемой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, используемых в галеновой вводимой форме. Значение pH состава зависит главным образом от конкретного 35 применения и от концентрации соединения, но может варьировать от примерно 3 до примерно 8. В одном примере соединение формулы I (или его воплощение)

собрано в состав в ацетатном буфере при pH 5. В другом воплощении соединения формулы I или их воплощения являются стерильными. Соединение может храниться, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизированного состава или в виде водного раствора.

5 [0644] Составы соединения согласно данному изобретению (например, соединения формулы I или его воплощения), подходящие для перорального введения, могут быть получены в виде дискретных единиц, таких как пилюли, капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество соединения согласно данному изобретению.

10 [0645] Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем аппарате активного ингредиента в свободно-текучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно, смешанного со связывающим агентом, смазывающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть  
15 изготовлены путем формования в соответствующем аппарате смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки, возможно, могут быть покрыты оболочкой или могут быть делимыми и, возможно, собраны в состав таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них.

20 [0646] Таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры могут быть приготовлены для перорального применения. Составы соединения согласно данному изобретению (например, соединения формулы I или его воплощения),  
25 предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более чем один агент, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить препарату приятный вкус. Приемлемыми являются  
30 таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующими и дезинтегрирующими агентами, такими как  
35 кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающими агентами, такими как крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающими агентами, такими как

стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты с помощью известных методик, включая микроинкапсуляцию, чтобы задержать дезинтеграцию и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение  
5 более длительного периода. Например, может быть использован задерживающий материал, такой как глицерилмоноостеарат или глицерилдистеарат, один или с воском.

[0647] Примером подходящей формы для перорального введения является таблетка, содержащая примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг,  
10 150 мг, 250 мг, 300 мг и 500 мг соединения согласно данному изобретению, содержащая примерно 90-30 мг безводной лактозы, примерно 5-40 мг натрия кроскармеллозы, примерно 5-30 мг поливинилпирролидона (PVP) K30 и примерно 1-10 мг стеарата магния. Порошкообразные ингредиенты сначала смешивают вместе, а затем смешивают с раствором PVP. Полученную композицию можно  
15 высушить, гранулировать, смешать со стеаратом магния и спрессовать в таблетку с использованием стандартного оборудования. Пример аэрозольного состава может быть получен путем растворения соединения согласно изобретению, например 5-400 мг, в подходящем буферном растворе, например, фосфатном буфере, добавления тонирующего агента, например, соли, такой как хлорид  
20 натрия, если необходимо. Раствор может быть профильтрован, например, с использованием фильтра с размером пор 0,2 мкм, для удаления примесей и загрязнений.

[0648] Для лечения глаз или других наружных тканей, например, полости рта и кожи, составы предпочтительно наносят в виде мази или крема, содержащего  
25 активный ингредиент (ингредиенты) в количестве, например, от 0,075 до 20% по массе. При изготовлении в виде мази активный ингредиент может быть использован либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема с кремовой основой "масло в воде". При необходимости водная фаза кремовой  
30 основы может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более двух гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (в том числе PEG 400) и их смеси. Составы для местного применения при необходимости могут включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или  
35 другие пораженные области. Примеры таких агентов, способствующих проникновению через кожу, включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

[0649] Для местных составов желателно вводить эффективное количество фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в целевую область, например, на поверхности кожи, слизистые оболочки и т.п., которые примыкают к периферическим нейронам, подлежащим лечению. Это количество, как правило, будет находиться в диапазоне от примерно 0,0001 мг до примерно 1 г соединения согласно данному изобретению на каждое нанесение в зависимости от области, подлежащей лечению, независимо от того, является ли применение диагностическим, профилактическим или терапевтическим, в зависимости от тяжести симптомов и характера используемого местного носителя.

10 Предпочтительным препаратом для местного применения является мазь, в которой на 1 мл мази используется от примерно 0,001 до примерно 50 мг активного ингредиента. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде трансдермальных композиций или трансдермальных устройств доставки ("пластырей"). Такие композиции включают, например, подложку, резервуар с активным соединением, контрольную мембрану, вкладыш и контактный адгезив.

15 Такие трансдермальные пластыри могут быть использованы по желанию для обеспечения непрерывной пульсирующей доставки соединений согласно данному изобретению или доставки по требованию.

[0650] Составы могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например, герметизированные ампулы и флаконы, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды, для инъекций непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии, которые готовят непосредственно перед применением, получают из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее. Предпочтительными стандартными лекарственными составами являются те, которые содержат суточную дозу или единичную суточную субдозу, как указано выше, или соответствующую ее долю активного ингредиента.

20

25

[0651] Когда связывающая мишень находится в головном мозге, некоторые воплощения данного изобретения предлагают соединение формулы I (или его воплощение) для прохождения через гематоэнцефалический барьер. Некоторые нейродегенеративные заболевания связаны с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера, так что соединение формулы I (или его воплощение) может быть легко введено в мозг. Когда гематоэнцефалический барьер остается интактным, существует несколько известных в данной области подходов для транспортировки молекул через него, включая, но не ограничиваясь

30

35

ими, физические способы, способы на основе липидов и способы на основе рецепторов и каналов.

5 [0652] Физические способы транспортировки соединения формулы I (или его воплощения) через гематоэнцефалический барьер включают, но не ограничиваясь ими, полный обход гематоэнцефалического барьера или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере.

10 [0653] Способы обхода включают, но не ограничиваясь ими, непосредственную инъекцию в мозг (см., например, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), интерстициальную инфузию/улучшенную конвекцию (см., например, Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994) и имплантацию устройства доставки в мозг (см., например, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; и Gliadel Wafers™, Guildford).

15 [0654] Способы создания отверстий в барьере включают, но не ограничиваясь ими, ультразвук (см., например, патентную публикацию США № 2002/0038086), осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989)) и пермеабиллизацию, например, брадикинином или пермеабиллизатором A-7 (см., например, патенты США №№ 5112596, 5268164, 506206 и 5668416).

20 [0655] Способы транспортировки соединения формулы I (или его воплощения) на основе липидов через гематоэнцефалический барьер включают, но не ограничиваясь ими, инкапсулирование соединения формулы I (или его воплощения) в липосомы, которые связываются с фрагментами, связывающими антитела, которые связываются с рецепторами эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера (см., например, публикацию заявки на патент США № 2002/0025313), и покрытие соединения формулы I (или его воплощения) в частицы липопротеинов низкой плотности (см., например, публикацию заявки на патент США № 2004/0204354) или аполипопротеина E (см., например, публикацию заявки на патент США № 2004/0131692).

30 [0656] Способы транспортировки соединения формулы I (или его воплощения) через гематоэнцефалический барьер на основе рецепторов и каналов включают, но не ограничиваясь ими, применение глюкокортикоидных блокаторов для повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (см., например, публикации заявок на патенты США №№ 2002/0065259, 2003/0162695 и 35 2005/0124533); активацию калиевых каналов (см., например, публикацию заявки на патент США № 2005/0089473), ингибирование ABC-транспортеров (см., например,

публикацию заявки на патент США № 2003/0073713); покрытие соединения формулы I (или его воплощения) трансферриновой и модулирующей активностью одного или более чем одного рецептора трансферрина (см., например, публикацию заявки на патент США № 2003/0129186) и катионизацию антител (см., например, патент США № 5 004 697).

[0657] Для внутримозгового применения в некоторых воплощениях соединения могут вводиться непрерывно путем инфузии в жидкостные резервуары ЦНС, хотя приемлемой может быть и болюсная инъекция. Ингибиторы можно вводить в желудочки головного мозга или иным образом вводить в ЦНС или спинномозговую жидкость. Введение может быть выполнено с использованием постоянного катетера и средства непрерывного введения, такого как насос, либо его можно вводить путем имплантации, например, внутримозговой имплантации носителя с замедленным высвобождением. Более конкретно, ингибиторы можно вводить через хронически имплантированные канюли или хронически вводить с помощью осмотических мини-насосов. Доступны подкожные насосы, которые доставляют белки через небольшую трубку к желудочкам головного мозга. Весьма сложные насосы можно перезаправлять через кожу, и скорость их доставки можно устанавливать без хирургического вмешательства. Примерами подходящих протоколов введения и систем доставки, включающих подкожное насосное устройство или непрерывную внутрижелудочковую инфузию через полностью имплантированную систему доставки лекарственного средства, являются те, которые используются для введения дофамина, дофаминовых агонистов и холинергических агонистов пациентам с болезнью Альцгеймера и животным моделям с болезнью Паркинсона, как описано в Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; и DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

[0658] Показания и способы лечения

[0659] Было показано, что репрезентативные соединения согласно данному изобретению модулируют активность TRPA1. Соответственно, соединения согласно данному изобретению подходят для лечения заболеваний и состояний, опосредованных активностью TRPA1. Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваясь ими: боль (острую, хроническую, воспалительную или нейропатическую боль); зуд или различные воспалительные заболевания; заболевания внутреннего уха; лихорадку или другие нарушения терморегуляции; трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию; нарушения желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей; хроническое обструктивное

заболевание легких; недержание мочи; и нарушения, связанные с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС.

[0660] В конкретном воплощении соединения согласно данному изобретению можно вводить для лечения боли, включая, но не ограничиваясь этим, нейропатическую и воспалительную боль. Некоторые виды боли могут считаться заболеванием или нарушением, в то время как другие виды могут считаться симптомами различных заболеваний или нарушений, а боль может иметь различную этиологию. Примеры видов боли, поддающейся лечению с помощью TRPA1-модулирующего агента в соответствии с данным изобретением, включают боль, связанную с, возникающую в результате или вызванную следующими состояниями: остеоартрит, нарушения вращательной манжеты плеча, артрит (например, ревматоидный артрит или воспалительный артрит, см. Barton et al. *Exp. Mol. Pathol.* 2006, 81(2), 166-170), фибромиалгия, мигрень и головная боль (кластерная головная боль, головная боль в области придаточных пазух носа, головная боль тензионного типа; см. Goadsby *Curr. Pain Headache Reports* 2004, 8, 393), синусит, оральная мукозит, зубная боль, зубная травма, удаления зубов, зубные инфекции, ожог (Bolcskei et al., *Pain* 2005, 117(3), 368-376), солнечный ожог, дерматит, псориаз, экзема, укусы насекомых, скелетно-мышечные нарушения, костные переломы, растяжения связок, подошвенный фасцит, реберный хондрит, тендинит, бурсит, теннисный локоть, локоть бейсболиста, тендинит надколенника, травма из-за повторяющихся нагрузок, миофасциальный синдром, мышечное напряжение, миозит, нарушение височно-нижнечелюстного сустава, ампутация, боль в пояснице, повреждение спинного мозга, боль в шее, хлыстовая травма, спазмы мочевого пузыря, нарушения желудочно-кишечного тракта, цистит, интерстициальный цистит, холецистит, инфекция мочевыводящих путей, колики мочеиспускательного канала, почечная колика, фарингит, герпес, стоматит, внешний отит, средний отит (Chan et al., *Lancet*, 2003, 361, 385), синдром жжения во рту, мукозит, пищеводная боль, спазмы пищевода, абдоминальные нарушения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит, энтерит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, растяжение толстой кишки, абдоминальная констрикция, дивертикулез, дивертикулит, кишечный газ, геморрой, анальные трещины, аноректальные нарушения, простатит, эпидидимит, боль в яичках, проктит, ректальная боль, роды, родоразрешение, эндометриоз, менструальные судороги, боль в области таза, вульводиния, вагинит, оролабиальные и генитальные инфекции (например, простой герпес), плеврит,

перикардит, некардиальная боль в груди, контузии, ссадины, порезы кожи (Honore, P. et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 2005, 314, 410-21), послеоперационная боль, периферическая нейропатия, центральная нейропатия, диабетическая нейропатия, острая герпетическая невралгия, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, невралгия языкоглоточного нерва, атипичная боль в лице, радикулопатия, невропатия, связанная с ВИЧ, физическое повреждение нерва, каузалгия, рефлекторная симпатическая дистрофия, ишиас, радикулопатия шейного, грудного или поясничного отдела, плечевая плексопатия, поясничная плексипатия, нейродегенеративные нарушения, затылочная невралгия, межреберная невралгия, супраорбитальная невралгия, паховая невралгия, парестетическая мералгия, генитофemorальная невралгия, туннельный синдром запястья, неврома Мортона, синдром постмастэктомии, синдром посттораотомии, синдром постполиомиелита, синдром Гийена-Барре, синдром Рейно, спазм ишемической коронарной артерии (стенокардия Принцметала или вариантная), висцеральная гипералгезия (Pomonis, J.D. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62), таламическая боль, рак (например, боль, вызванная раком, включая остеолитическую саркому, лечением рака радиационной или химиотерапией, повреждением нервов или костей, связанным с раком (см. Menendez, L. et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. et al., *Pain* 2005, 117, 19-29)? или боль при разрушении кости (см., Ghilardi, J.R. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31)), инфекции или метаболические заболевания. Кроме того, соединения могут использоваться для лечения болевых показаний, таких как висцеральная боль, глазная боль, термальная боль, зубная боль, вызванная капсаицином боль (а также другие симптоматические состояния, вызванные капсаицином, такие как кашель, слезотечение и бронхоспазм).

[0661] В другом конкретном воплощении соединения согласно изобретению можно вводить для лечения зуда, который может возникать по различным причинам, таким как дерматологические или воспалительные нарушения.

[0662] В другом конкретном воплощении соединения согласно изобретению можно вводить для лечения воспалительных заболеваний, включая нарушения, выбранные из группы, состоящей из: почечных или гепатобилиарных нарушений, иммунологических нарушений, реакций на лекарства и неизвестных/идиопатических состояний. Воспалительные заболевания, поддающиеся лечению с помощью агента согласно изобретению, включают, например, воспалительное заболевание кишечника (IBO), болезнь Крона и язвенный колит (Geppetti, P. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y.

et al., *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. et al., *Neurogastroenterol. Motif.*, 2004, 16, 811), остеоартрит (Szabo, A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119), псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, миастению, рассеянный склероз, склеродермию, гломерулонефрит, панкреатит, воспалительный гепатит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, аллергический ринит, увеит и сердечно-сосудистые проявления воспаления, в том числе атеросклероз, миокардит, перикардит и васкулит.

5 [0663] В другом конкретном воплощении соединения согласно изобретению можно вводить для лечения нарушений внутреннего уха. Такие нарушения 10 включают, например, гиперакузию, шум в ушах, вестибулярную гиперчувствительность и эпизодическое головокружение.

[0664] Например, соединения согласно изобретению можно вводить для лечения трахеобронхиальных и диафрагмальных дисфункций, включая, например, астму и связанные с аллергией иммунные ответы (Agopyan, N. et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35), кашель (например, острый или хронический 15 кашель или кашель, вызванный раздражением из-за гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, см. Laloo, U.G. et al., *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7), бронхоспазм, хроническую обструктивную болезнь легких, хронический бронхит, эмфизему и икоту (hiccup, singultus). 20

[0665] В другом конкретном воплощении соединения согласно изобретению можно вводить для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, таких как гиперактивность мочевого пузыря, воспалительная гипералгезия, висцеральная гиперрефлексия мочевого пузыря, геморрагический цистит (Dinis, P. et al., *J. Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263), интерстициальный цистит (Sculptoreanu, A. et al., *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46), воспалительное заболевание предстательной железы, простатит (Sanchez, M. et al., *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27), тошнота, рвота, спазмы кишечника, вздутие кишечника, спазмы мочевого пузыря, неотложный позыв к мочеиспусканию, неотложный позыв к дефекации и недержание мочи. 25 30

[0666] В другом конкретном воплощении соединения согласно данному изобретению можно вводить для лечения нарушений, связанных с уменьшенным притоком крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС. Такие нарушения включают, например, травму головы, повреждение позвоночника, тромбоз эмболический или геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки, церебральный 35

вазоспазм, гипогликемию, остановку сердца, эпилептический статус, перинатальную асфиксию, болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона.

[0667] В других воплощениях соединения согласно данному изобретению можно вводить для лечения других заболеваний, нарушений или состояний, опосредованных активностью TRPA1, таких как тревога; расстройства обучения или памяти; нарушения зрения (такие как глаукома, потеря зрения, повышенное внутриглазное давление и конъюнктивит); облысение (например, путем стимуляции роста волос); диабет (включая инсулинорезистентный диабет или диабетические состояния, опосредуемые чувствительностью к инсулину или секрецией инсулина); ожирение (например, путем подавления аппетита); диспепсия; желчная колика; почечная колика; синдром болезненного мочевого пузыря; воспаленный пищевод; заболевание верхних дыхательных путей; недержание мочи; острый цистит; и интоксикации, обусловленные нападением ядовитого животного (например, укусы морских животных, змей или насекомых или укусы, помимо прочего, медуз, пауков или скатов).

[0668] В одном конкретном воплощении соединения согласно данному изобретению вводят для лечения боли (включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), артрита, зуда, кашля, астмы или воспалительного заболевания кишечника.

[0669] В другом воплощении данное изобретение относится к способу лечения нейропатической боли или воспалительной боли, включающему этап введения терапевтически эффективного количества соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, субъекту, который в этом нуждается.

[0670] В другом воплощении данное изобретение относится к соединению, описанному в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для модуляции активности TRPA1.

[0671] В другом воплощении данное изобретение относится к соединению, описанному в любом вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лекарственной терапии.

[0672] В другом воплощении данное изобретение относится к способу лечения заболевания органов дыхания, выбранного среди хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, chronic obstructive pulmonary disorder, COPD), астмы, аллергического ринита и бронхоспазма, включающему этап введения терапевтически эффективного количества соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, субъекту, который в этом нуждается.

[0673] В другом воплощении данное изобретение относится к соединению, описанному в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.

5 [0674] В другом воплощении данное изобретение относится к применению соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания органов дыхания.

10 [0675] В другом воплощении данное изобретение относится к способу лечения заболевания органов дыхания у млекопитающего (например, человека), включающему введение соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему.

15 [0676] В другом воплощении данное изобретение относится к способу модуляции активности TRPA1, включающему контактирование TRPA1 с соединением, описанным в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его солью.

20 [0677] В другом воплощении данное изобретение относится к соединению, описанному в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1. В аспектах этого воплощения данное заболевание или состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), зуд, воспалительное нарушение, нарушение внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или  
25 диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническую обструктивную болезнь легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС. В определенных аспектах этого воплощения заболевание или состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь, острую,  
30 хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0678] В другом воплощении данное изобретение относится к применению соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для  
35 лечения или профилактики заболевания или состояния, которое опосредовано активностью TRPA1. В аспектах этого воплощения данное заболевание или

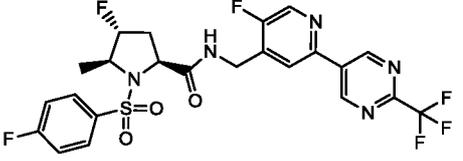
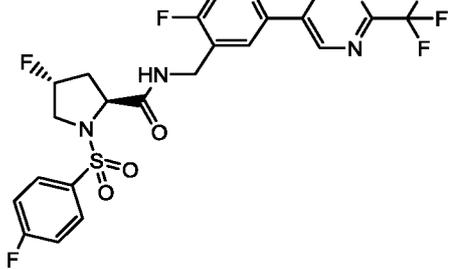
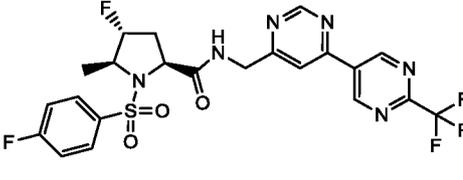
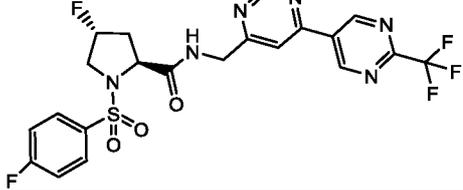
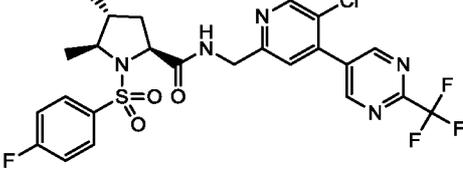
состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), зуд, воспалительное нарушение, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническую обструктивную болезнь легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС. В определенных аспектах этого воплощения данное заболевание или состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

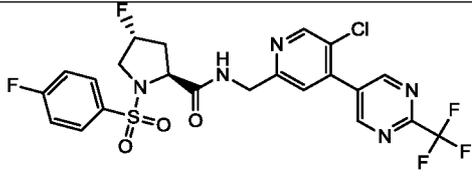
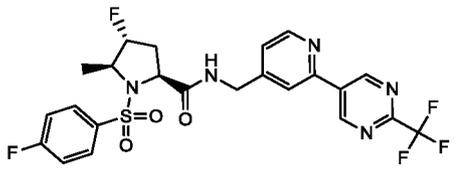
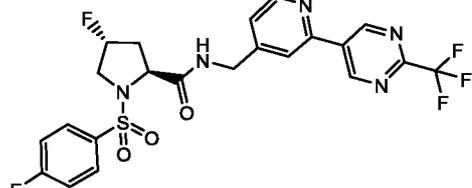
[0679] В другом воплощении данное изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, у млекопитающего (например, человека), включающему введение млекопитающему соединения, описанного в любом из вышеуказанных E1-91 или EE1-170, или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных аспектах этого воплощения данное заболевание или состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), зуд, воспалительное нарушение, заболевание внутреннего уха, лихорадку или другое нарушение терморегуляции, трахеобронхиальную или диафрагмальную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, хроническую обструктивную болезнь легких, недержание мочи или нарушение, связанное с уменьшением притока крови к ЦНС или с гипоксией ЦНС. В определенных аспектах этого воплощения данное заболевание или состояние представляет собой боль (включая, но не ограничиваясь ими, острую, хроническую, нейропатическую и воспалительную боль), артрит, зуд, кашель, астму, воспалительное заболевание кишечника или заболевание внутреннего уха.

[0680] В одном из аспектов соединения согласно данному изобретению демонстрируют неожиданно более высокую активность по сравнению с другими аналогами. Например, каждое из соединений согласно данному изобретению содержит по меньшей мере один заместитель в позиции R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup>. Типичные соединения, соразмерные в объеме данного изобретения, каждое из которых содержит по меньшей мере один заместитель в позиции R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup>, демонстрируют неожиданно повышенную активность, как показано ниже в таблице 1:

35

[0681] Таблица 1.

Структура	Название	hTRPA1 клеток яичника китайского хомячка (CHO) Ca <sup>2+</sup> площадь под фармакоки нетической кривой (AUC) EVO (IC <sub>50</sub> )
	(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00201
	(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0267
	(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0219
	(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,251
	(2S,4R,5S)-N-[[5-хлор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00431

	<p>(2S,4R)-N-[[5-хлор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0422
	<p>(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0195
	<p>(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,129

[0682] Комбинированная терапия

- [0683] Соединения согласно данному изобретению для удобства могут быть объединены с одним или более чем одним другим соединением согласно данному изобретению или с одним или более чем одним терапевтическим агентом или в виде их комбинации, в лечении заболеваний и состояний, опосредованных ионными каналами. Например, соединение согласно данному изобретению может вводиться одновременно, последовательно или по отдельности в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими:
- 5
- 10
- опиатные анальгетики, например: морфин, героин, кокаин, оксиморфин, леворфанол, левальморфан, оксикодон, кодеин, дигидрокодеин, пропоксифен, налмефен, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, мерипидин, метадон, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин и пентазоцин;
- 15
- неопиатные анальгетики, например: ацетоменифен, салицилаты (например, аспирин);
  - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID), например, ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, целекоксиб, диклофенак, дифлузиал, этодолак,
- 20
- фенбуфен, фенпрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин,

оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, тольметин и зомепирак;

- противосудорожные препараты, например, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, вальпроат, топирамат, габапентин и прегабалин;
  - 5     • антидепрессанты, такие как трициклические антидепрессанты, например, амитриптилин, кломипрамин, деспрамин, имипрамин и нортриптилин;
  - селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб и люмиракоксиб;
  - альфа-адренергические препараты, например, доксазозин,
  - 10   тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексметатомидин, модафинил и 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;
  - барбитуратные седативные препараты, например, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал,
  - 15   пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, теамилал и тиопентал;
  - антагонист тахикинина (tachykinin, NK), в частности антагонист NK-3, NK-2 или NK-1, например ( $\alpha$ R, 9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметилфенил)этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]-метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869),
  - 20   апрепитант, ланепитант, дапитант или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]-этетамино]-2-фенилпиперидин (2S,3S);
  - анальгетики-производные аналина, в частности парацетамол;
  - ингибиторы обратного захвата серотонина, например, пароксетин,
  - 25   сертралин, норфлуоксетин (метаболит флуоксетин десметил), метаболит деметилсертралин, '3-флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама десметилциталопрам, эсциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин, тразодон и флуоксетин;
  - ингибиторы обратного захвата норадреналина (норэпинефрина),
  - 30   например, мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупроприон, метаболит бупроприона гидроксибупропион, номифензин и вилоксазин (Vivalan®)), в частности, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности, (S,S)-
  - 35   ребоксетин, и венлафаксин дулоксетин
- нейролептики седативные/анксиолитики;

- двойные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, такие как венлафаксин, метаболит венлафаксина О-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина десметилкломипрамин, дулоксетин, милнаципран и имипрамин;
- 5
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил;
  - антагонисты 5-HT<sub>3</sub>, такие как ондансетрон;
  - антагонисты метаботропного глутаматного рецептора (mGluR);
  - местный анестетик, такой как мексилетин и лидокаин;
  - кортикостероид, такой как дексаметазон;
- 10
- противоаритмические агенты, например, мексилетин и фенитоин;
  - мускариновые антагонисты, например, толтеродин, пропиверин, тропсия хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;
  - каннабиноиды;
  - агонисты (например, резинифератоксин) или антагонисты (например, капсазепин) ванилоидных рецепторов;
- 15
- седативные агенты, например, глутемид, мепробамат, метаквалон и дихлоралфеназон;
  - анксиолитики, такие как бензодиазепины,
  - антидепрессанты, такие как миртазапин,
- 20
- местные агенты (например, лидокаин, капсаицин и резинифератоксин);
  - миорелаксанты, такие как бензодиазепины, баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол и орфренадин;
  - антигистаминные агенты или антагонисты H<sub>1</sub>;
- 25
- антагонисты рецепторов NMDA;
  - агонисты/антагонисты 5-HT-рецептора;
  - ингибиторы PDEV;
  - трамадол®;
  - холинергические (никотинковые) анальгетики;
- 30
- альфа-2-дельта-лиганды;
  - антагонисты простагландина субтипа E<sub>2</sub>;
  - антагонисты лейкотриена B<sub>4</sub>;
  - ингибиторы 5-липоксигеназы; а также
  - антагонисты 5-HT<sub>3</sub>.
- 35

[0684] Используемый в данном документе термин "комбинация" относится к любой смеси или преобразованию одного или более чем одного соединения согласно данному изобретению и одного или более чем одного соединения согласно данному изобретению или одного или более чем одного дополнительного терапевтического агента. Если контекст не указывает на иное, то термин "комбинация" может включать одновременную или последовательную доставку соединения согласно данному изобретению одним или более чем одним терапевтическим агентом. Если контекст не указывает на иное, то термин "комбинация" может включать лекарственные формы соединения согласно данному изобретению с другим терапевтическим агентом. Если контекст не указывает на иное, то термин "комбинация" может включать пути введения соединения согласно изобретению с другим терапевтическим агентом. Если контекст не указывает на иное, то термин "комбинация" может включать составы соединения согласно изобретению с другим терапевтическим агентом. Дозированные формы, пути введения и фармацевтические композиции включают, но не ограничиваясь ими, описанные в данном документе.

[0685] В другом воплощении предложено изобретение, описанное в данном документе выше.

[0686] Общее получение соединений формулы I

[0687] Исходные материалы и реагенты, используемые при получении этих соединений, как правило, либо доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., либо получены способами, известными специалистам в данной области, с помощью следующих процедур, изложенных в ссылках, таких как *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; и *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40.

[0688] Следующие схемы реакций синтеза просто иллюстрируют некоторые способы, с помощью которых могут быть синтезированы соединения согласно данному изобретению, и различные модификации этих схем реакций синтеза могут быть сделаны и будут предложены специалисту в данной области со ссылкой на описание, содержащееся в данной заявке.

[0689] Исходные материалы и промежуточные продукты схем реакций синтеза при необходимости могут быть выделены и очищены с использованием стандартных методик, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы могут быть

охарактеризованы с использованием стандартных средств, включая физические константы и спектральные данные.

5 [0690] Если не указано иное, то описанные в данном документе реакции предпочтительно проводят в инертной атмосфере при атмосферном давлении в интервале температур реакции от примерно  $-78^{\circ}\text{C}$  до примерно  $150^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от примерно  $0^{\circ}\text{C}$  до примерно  $125^{\circ}\text{C}$ , и наиболее предпочтительно и удобно при комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например, примерно  $20^{\circ}\text{C}$ .

## 10 ПРИМЕРЫ

[0691] Хотя некоторые иллюстративные воплощения изображены и описаны в данном документе, соединения согласно данному изобретению могут быть получены с использованием соответствующих исходных материалов в соответствии со способами, описанными в целом в данном документе, и/или 15 способами, доступными специалистам в данной области.

[0692] Промежуточные продукты и конечные соединения очищали или путем флеш-хроматографии, и/или путем препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), и/или путем 20 сверхкритической жидкостной хроматографии. Если не указано иное, то флеш-хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с силикагелем либо ISCO, либо SiliCycle на хроматографическом приборе ISCO CombiFlash® (от Teledyne Isco, Inc.). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием (1) колонки Polaris C-18 5 мкм (50 x 21 мм), либо (2) колонки XBridge Prep C-18 OBD 5 мкм (19 x 150 мм). 25 Сверхкритическую жидкостную хроматографию проводили с использованием упакованных колонок от Chiral Technologies, Chiralpak AD, Chiralpak AS, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, Chiralcel OD или Chiralcel OJ с такими размерами колонок как (1) 4,6 см x 5 см, 3 мкм, (2) 4,6 см x 5 см, 5 мкм или (3) 15 см x 21,2 мм, 5 мкм.

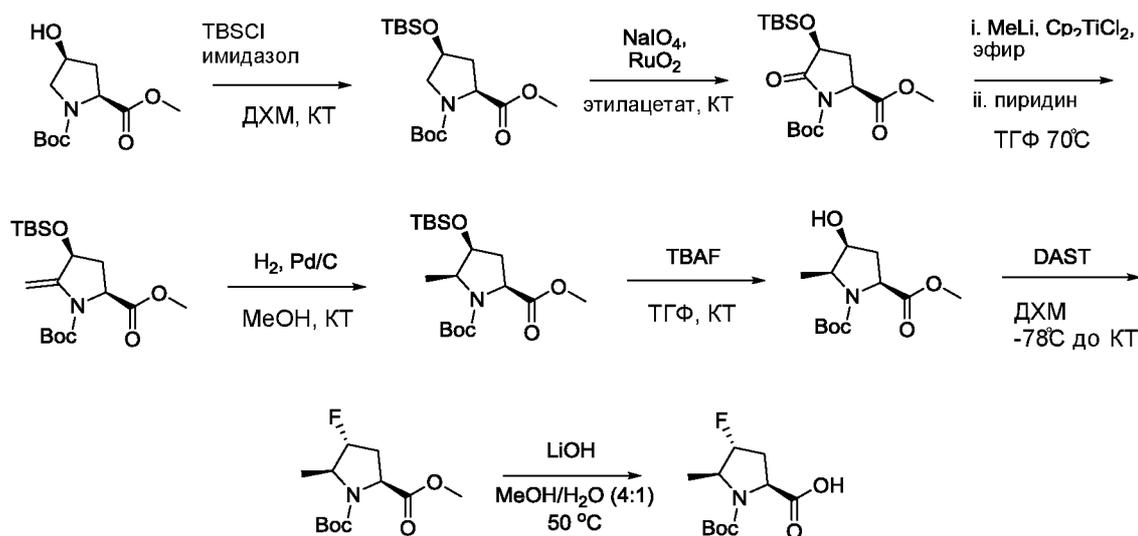
30 [0693] Масс-спектрометрию (МС) проводили с использованием масс-спектрометра (1) Sciex 15 в режиме с ионизацией электрораспылением (ESI+ (от англ. electrospray ionization)) или (2) масс-спектрометра Shimadzu ЖХМС 2020 в режиме ESI+. Данные масс-спектров, как правило, указывают только на родительские ионы, если не указано иное. Данные МС или масс-спектрометрия с 35 высоким разрешением (ВРМС) предоставляются для конкретного промежуточного продукта или соединения, если это указано.

[0694] Спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием (1) спектрометра Bruker AV III 300 ЯМР, (2) спектрометра Bruker AV III 400 ЯМР или (3) спектрометра Bruker AV III 500 ЯМР и оценивали относительно тетраметилсилана. Данные ЯМР предоставляются для конкретного промежуточного продукта или соединения, если это указано.

[0695] Все реакции, связанные с чувствительными к воздуху реагентами, проводили в инертной атмосфере. Реагенты использовались в таком виде, в каком были получены от коммерческих поставщиков, если не указано иное.

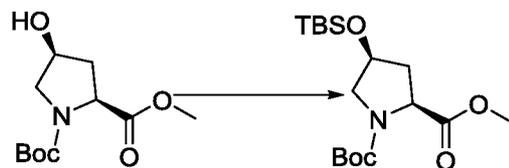
[0696] Процедуры синтеза, описанные ниже для получения 1-16 и примеров 1-4, 59, 68, 71 и 78, применимы к примерам 1-88, перечисленным в таблице 2.

[0697] Получение 1: (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



15

[0698] Этап 1: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*S*)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-оксипирролидин-1,2-дикарбоксилата



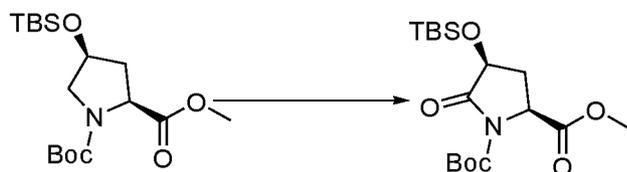
20

[0699] TBSCl (138 г, 915,59 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (500 мл) добавляли по каплям в раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-5-оксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (150 г, 611,57 ммоль, 1,00 экв.) в

дихлорметане (1500 мл) и 1*H*-имидазола (83 г, 1,22 моль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. После встряхивания в течение ночи при комнатной температуре полученную смесь промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (205 г, 93%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 360; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,58 - 1,26 (m, 11H), 0,90 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

10

[0700] Этап 2: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*S*)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата



[0701] Смесь NaIO<sub>4</sub> (279 г, 1,30 моль, 4,00 экв.), рутения (iv) оксида гидрата (8,7 г, 57,58 ммоль, 0,20 экв.) и 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*S*)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (117 г, 325,42 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (1,2 л)/воде (1,2 л) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Указанную смесь разделяли и органическое вещество промывали насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (73 г, 60%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 374; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,50 - 4,46 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,38 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

25

[0702] Этап 3: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*S*)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-метиленпирролидин-1,2-дикарбоксилата



[0703]  $\text{CH}_3\text{Li}$  (510 мл, 1,6М в диэтиловом эфире, 11,00 экв.) добавляли по каплям в суспензию бис(циклопента-1,3-диен-1-ил)титания дигидрохлорида (100 г, 401,67 ммоль, 5,00 экв.) в эфире (1 л) при  $-50^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 80 минут при  $0^\circ\text{C}$  и гасили добавлением 1 л воды при  $-50^\circ\text{C}$ . Указанную смесь разделяли и органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор разводили 500 мл толуола. Большую часть толуолового эфира удаляли под вакуумом. Раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (30 г, 80,32 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (25 г, 316,06 ммоль, 4,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли в указанный выше раствор при комнатной температуре. После встряхивания в течение 3 ч при  $70^\circ\text{C}$  полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и разводили 1 л петролейного эфира. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (20:1). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (25 г, 84%) в виде желтого масла; жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ЖХМС)  $[\text{M}+\text{H}^+]$  372.

[0704] Этап 4: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S,5S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата

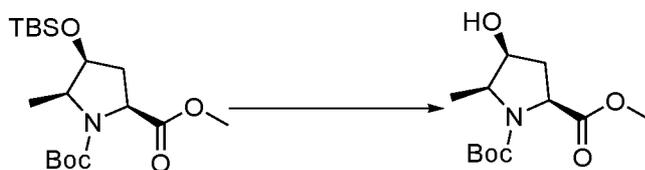


[0705] Смесь

1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-метилиденпирролидин-1,2-дикарбоксилата (25 г, 67,29 ммоль, 1,00 экв.), метанола (800 мл) и палладия на углероде (2,5 г) встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (21 г, 84%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  374;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,27 - 4,11 (m, 2H), 3,97 - 3,81 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,45 - 1,39 (m, 9H), 1,25 - 1,15 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

25  
30

[0706] Этап 5: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S,5S)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата

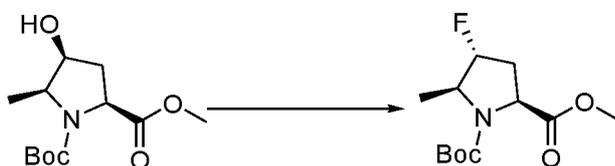


[0707] Смесь

1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S,5S)-4-[(трет-

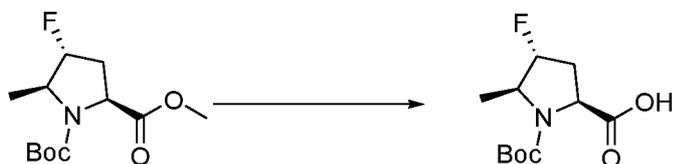
5 бутилдиметилсилил)окси]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (21 г, 56,22 ммоль, 1,00 экв.) и TBAF (67 мл, 1 М в тетрагидрофуране (ТГФ), 1,20 экв.) в тетрагидрофуране (210 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором/водным раствором HCl (0,1%) водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (14 г, 96%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 260.

15 [0708] Этап 6: Получение 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R,5S)-4-фтор-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата



[0709] DAST (41 г, 254,36 ммоль, 6,00 экв.) добавляли по каплям в раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S,5S)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-1,2-  
20 дикарбоксилата (11 г, 42,42 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (250 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор оставляли согреться до комнатной температуры и встряхивали в течение 48 ч. Указанную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C и значение pH указанной смеси доводили до 9. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным  
25 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (4,2 г, 38%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 262; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,97 - 4,75 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,06 (m, 2H),  
30 3,75 (s, 3H), 2,58 - 2,05 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 9H), 1,28 - 1,22 (m, 3H).

[0710] Этап 7: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты

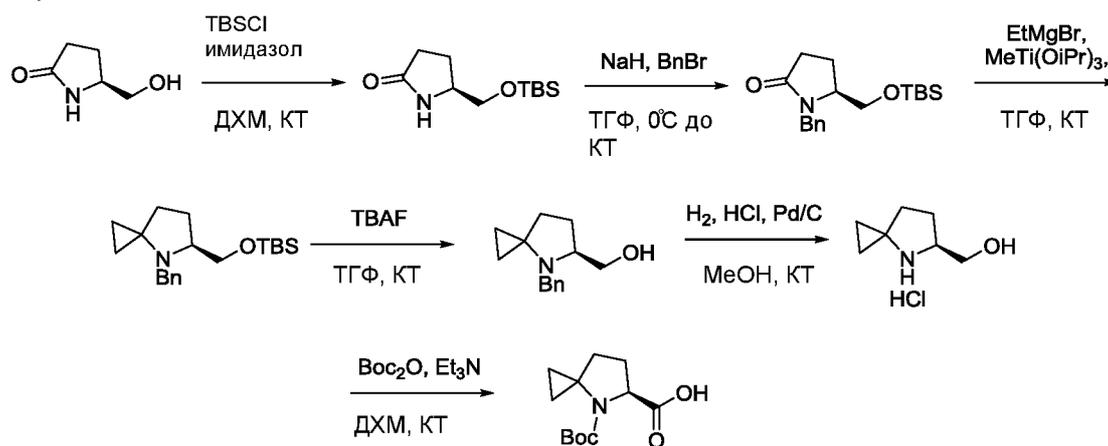


5

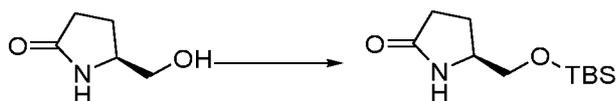
[0711] Смесь 1-трет-бутил-2-метил-(2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,4 г, 9,19 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (441 мг, 18,42 ммоль, 2,01 экв.) в метаноле (100 мл)/воде (25 мл) встряхивали в течение 12 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и указанную смесь растворяли в воде. Значение pH водного раствора довели до 3-5 с помощью гидрохлорида (1 н). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 148; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 5,00 - 4,86 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 1,51 - 1,46 (m, 9H), 1,24 - 1,22 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

20

[0712] Получение 2: (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоновой кислоты

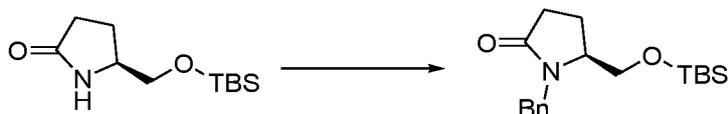


[0713] Этап 1: Получение (5*S*)-5-[[трет-бутилдиметилсилил]оксиметил]пирролидин-2-она



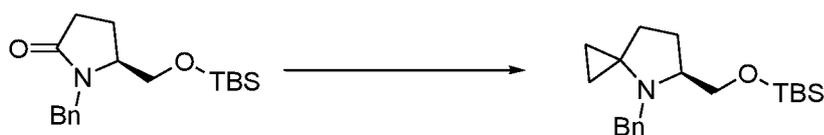
- [0714] TBS-Cl (7,826 г, 51,92 ммоль, 1,20 экв.) добавляли несколькими партиями в смесь (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (5 г, 43,43 ммоль, 1,00 экв.) и имидазола (5,913 г, 86,86 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре. После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч полученный раствор разводили насыщенным соевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10), получая указанное в заголовке соединение (8,4 г, 84%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 230.

- [0715] Этап 2: Получение (5S)-1-бензил-5-[[трет-бутилдиметилсипил)окси]метил]пирролидин-2-она



- [0716] Натрия гидрид (3,535 г, 147,31 ммоль, 4,17 экв.) несколькими партиями добавляли в раствор (5S)-5-[[трет-бутилдиметилсипил)окси]метил]пирролидин-2-она (8,096 г, 35,29 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь встряхивали в течение 30 минут при 0°C и затем по каплям добавляли бензилбромид (9,051 г, 52,92 ммоль, 1,50 экв.) в условиях встряхивания при 0°C. После встряхивания в течение 12 ч при комнатной температуре полученный раствор разводили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/гексана (1/4), получая указанное в заголовке соединение (6 г, 53%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 320.

- [0717] Этап 3: Получение (5S)-4-бензил-5-[[трет-бутилдиметилсипил)окси]метил]-4-азаспиро[2,4]гептана



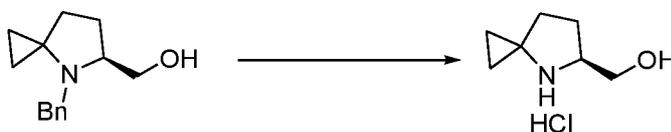
- [0718] Этилмагния бромид (28,1 мл, 1 М в ТГФ, 3,00 экв.), а затем метилтрис(пропан-2-илокси)титан (23,4 мл, 1 М в ТГФ, 2,50 экв.) добавляли по каплям в смесь (5S)-1-бензил-5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метилпирролидин-2-она (3 г, 9,39 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. После встряхивания в течение 12 ч полученный раствор гасили водой и разводили диэтиловым эфиром. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость сушили над безводным сульфатом натрия. Указанную смесь концентрировали под вакуумом.
- 10 Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединение (1,4 г, 45%) в виде бесцветного масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  332.

- [0719] Этап 4: Получение [(5S)-4-бензил-4-азаспиро[2,4]гептан-5-ил]метанола



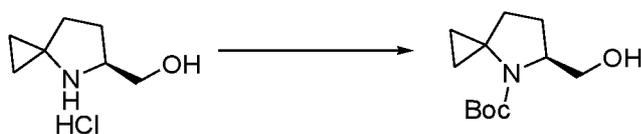
- [0720] Смесь (5S)-4-бензил-5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил-4-азаспиро[2,4]гептана (1,4 г, 4,22 ммоль, 1,00 экв.) и TBAF (4,2 мл, 1 М в ТГФ, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (340 мг, 37%) в виде бесцветного масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  218.

- [0721] Этап 5: Получение (5S)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-илметанола гидрохлорида



[0722] Смесь [(5S)-4-бензил-4-азаспиро[2,4]гептан-5-ил]метанола (540 мг, 2,49 ммоль, 1,00 экв.) и палладия на углероде (100 мг) и концентрированного гидрохлорида (1 мл) в метаноле (100 мл) встряхивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 128.

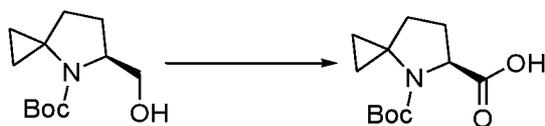
10 [0723] Этап 6: Получение трет-бутил-(5S)-5-(гидроксиметил)-4-азаспиро[2,4]гептан-4-карбоксилата



15 [0724] Смесь (5S)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-илметанола гидрохлорида (1,0 г, 6,11 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (ТЭА) (739 мг, 7,30 ммоль, 1,20 экв.) и  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,6 г, 7,33 ммоль, 1,20 экв.) в дихлорметане (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили дихлорметаном, промывали насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 25%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 228.

20

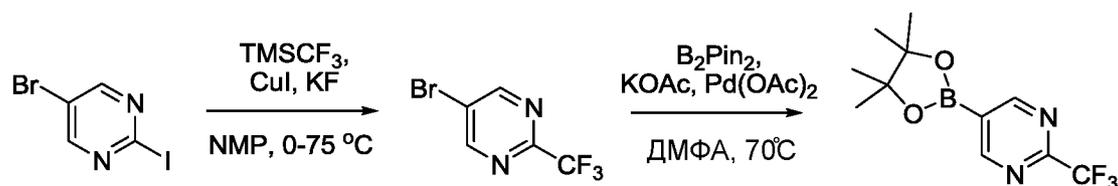
[0725] Этап 7: Получение (5S)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоновой кислоты



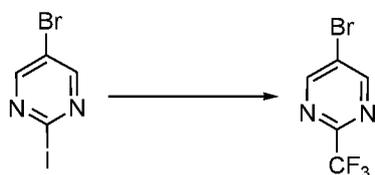
25 [0726] Раствор  $\text{NaIO}_4$  (848 мг, 3,96 ммоль, 3,00 экв.) в воде (9 мл) добавляли в раствор трет-бутил-(5S)-5-(гидроксиметил)-4-азаспиро[2,4]гептан-4-карбоксилата (300 мг, 1,32 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл)/ $\text{CCl}_4$  (6 мл) при комнатной температуре. Затем в указанную выше реакционную смесь немедленно добавляли  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6 мг, 0,03 ммоль, 0,02 экв.). Реакционную смесь встряхивали в течение 30 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разводили водой, экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в

заголовке соединения (290 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 242.

[0727] Получение 3: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина

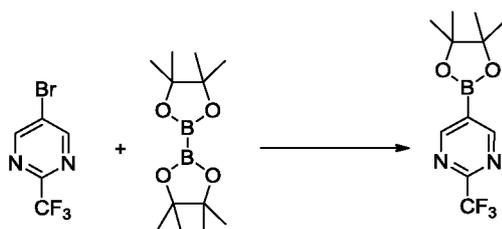


[0728] Этап 1: Получение 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина



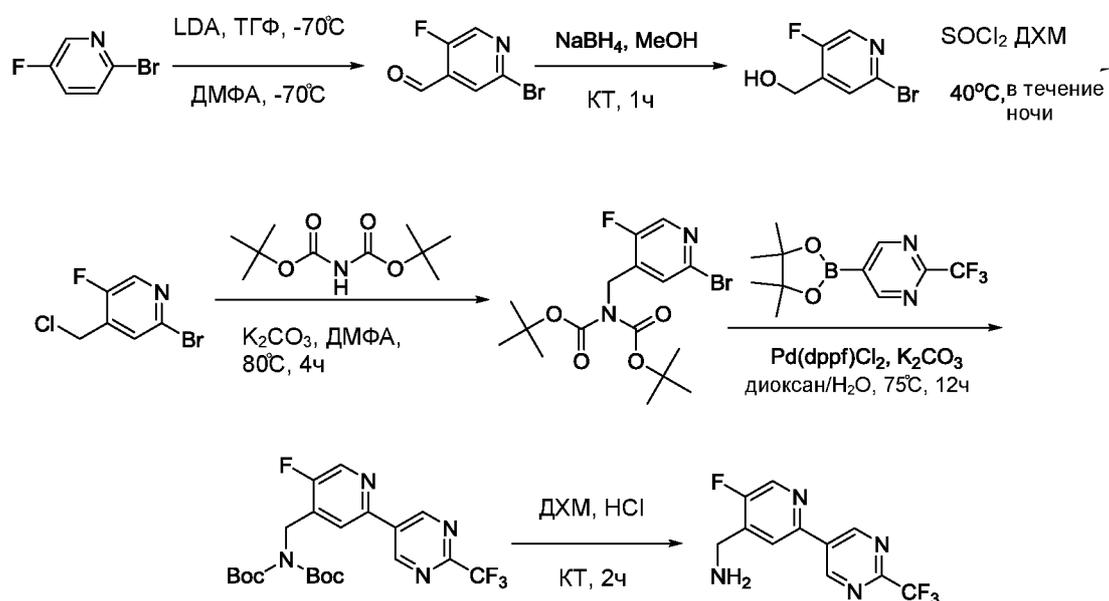
[0729] Триметил(трифторметил)силан (400 г, 2,81 моль, 4,01 экв.) добавляли по каплям в условиях встряхивания в смесь CuI (260 г, 1,37 моль, 1,95 экв.) в NMP (1500 мл), KF (82 г, 1,41 моль, 2,01 экв.) и 5-бром-2-йодпиримидина (200 г, 702,048 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Затем указанную смесь встряхивали в течение 1 ч при 40°C и затем в течение 12 ч при 75°C. Реакцию охлаждали и затем гасили добавлением 3 л воды. Указанную смесь экстрагировали петролейным эфиром (3 x 1 л), промывали насыщенным солевым раствором (4 x 2 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом при 10°C. Неочищенное масло очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром, получая указанное в заголовке соединения (50 г, 31%) (чистота 90% в петролейном эфире) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0730] Этап 2: Получение 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина



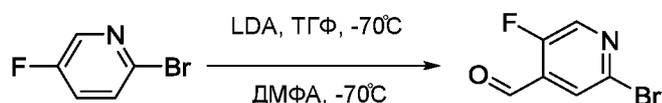
[0731] В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 500 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 5-бром-2-(трифторметил)пиримидин (16,5 г, 73,0 ммоль, 1,0 экв.), N,N-диметилформаимид (150 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (18,6 г, 73,3 ммоль, 1,0 экв.), KOAc (21,5 г, 219,7 ммоль, 3,0 экв.), встряхивали в течение 30 минут, а затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (525 мг, 2,33 ммоль, 0,03 экв.). Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при 70°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор разводили 500 мл насыщенного солевого раствора. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 3x500 мл насыщенного солевого раствора. Указанную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 26 г (неочищенного) 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина в виде коричневого масла.

[0732] Получение 4: (5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил)метанамина



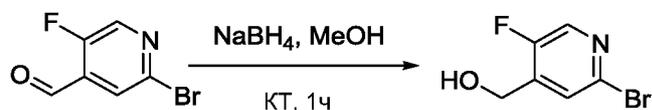
20

[0733] Этап 1: Получение 2-бром-5-фторизоникотиальдегида



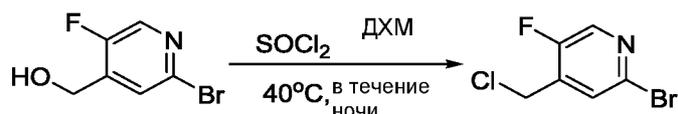
[0734] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор диизопропиламина (86,57 г, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (1500 мл), а затем по каплям добавляли n-BuLi (2,4 моль/л) (310 мл, 1,30 экв.) в условиях встряхивания при -35°C. Полученный раствор встряхивали при -30°C в течение 30 минут. В эту смесь по каплям добавляли раствор 2-бром-5-фторпиридин (100 г, 568,23 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) в условиях встряхивания при -75°C. Полученный раствор встряхивали при -75°C в течение еще 2 ч. В указанную смесь по каплям добавляли N,N-диметилформамид (83,4 г, 2,00 экв.) в условиях встряхивания при -70°C. Полученный раствор встряхивали в течение еще 2 ч при -70°C и гасили добавлением 4 н HCl. Значение pH раствора доводили до 6 с помощью 4 н раствора HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x1000 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x500 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая 125 г (неочищенного) 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегида в виде желтого масла.

[0735] Этап 2: Получение (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола



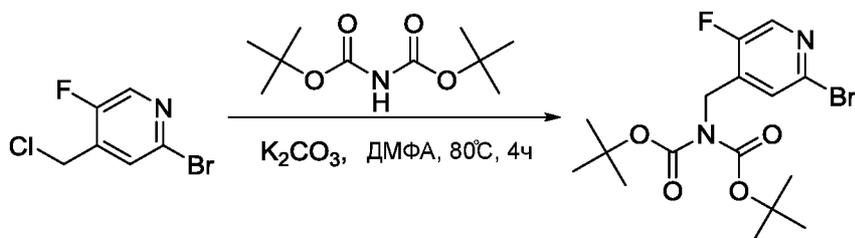
[0736] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегида (125 г, 612,75 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (1000 мл), а затем по каплям добавляли NaBH<sub>4</sub> (23,4 г, 635,44 ммоль, 1,00 экв.) в условиях встряхивания при 0°C. Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали под вакуумом, разводили с помощью 500 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью 3x800 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x500 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:4), получая 80 г (63%) (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола в виде белого твердого вещества.

[0737] Этап 3: Получение 2-бром-4-(хлорметил)-5-фторпиридина



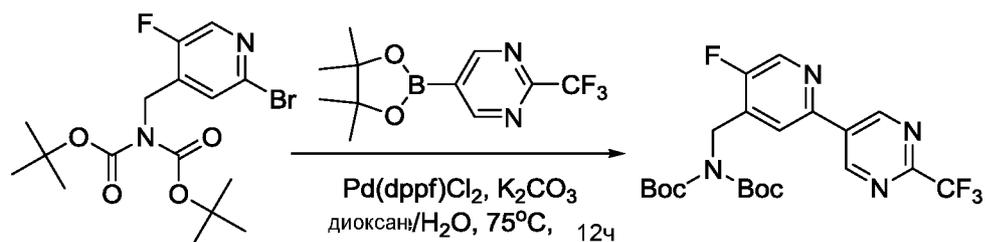
[0738] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола (80 г, 388,33 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (800 мл) с последующим добавлением по каплям тионилхлорида (240 мл) в условиях встряхивания при 0°C. Полученный раствор встряхивали при 40°C в течение ночи и концентрировали под вакуумом, получая 90 г (неочищенного) 2-бром-4-(хлорметил)-5-фторпиридина в виде желтого масла.

10 [0739] Этап 4: Получение бис-трет-бутил-(2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метилкарбамата



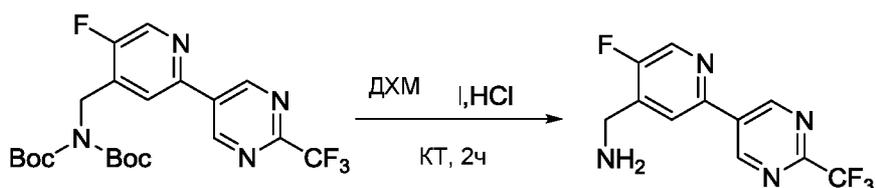
15 [0740] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-бром-4-(хлорметил)-5-фторпиридина (90 г, 400,97 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (900 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 г, 1,20 моль, 2,99 экв.) и трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)карбамат (103,7 г, 477,30 ммоль, 1,19 экв.). Полученный раствор встряхивали при 80°C в течение 4 ч, гасили добавлением 2000 мл воды/льда и экстрагировали с помощью 3x800 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x600 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10), получая 110 г (68%) трет-бутил-N-[(2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[(трет-бутоксикарбонил)карбамата в виде  
20  
25 белого твердого вещества.

[0741] Этап 5: Получение бис-трет-бутил-(5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилкарбамата



[0742] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-  
 5 N-[(2-бром-5-фторпиримидин-4-ил)метил]-N-[(трет-бутоксикарбонил)карбамата (105 г, 259,09 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (1500 мл), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин (142 г, 518,16 ммоль, 2,00 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (107,5 г, 772,20 ммоль, 2,98 экв.) и воду (150 мл), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 г, 27,33 ммоль, 0,11 экв.). Полученный раствор встряхивали при 75°C в течение 12 ч, охлаждали до  
 10 комнатной температуры, разводили с помощью 2000 мл этилацетата и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью 2x500 мл воды, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:8), получая 60 г (49%) трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(5-фтор-2-[2-  
 15 (трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил)метил]карбамата в виде белого твердого вещества.

[0743] Этап 6: Получение (5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил)метанамина

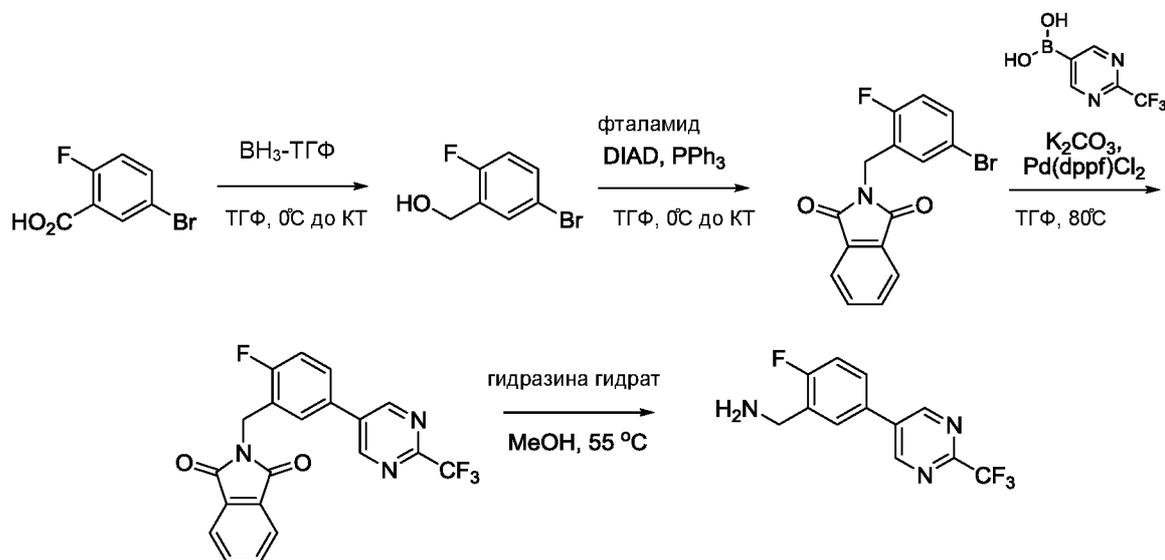


20

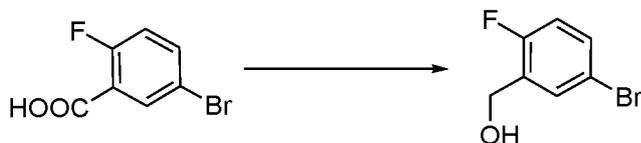
[0744] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 1000 мл помещали раствор трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил)метил]карбамата (60 г, 127,00 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (600 мл) с последующим введением гидрохлорида (достаточное количество, газ).  
 25 Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали под вакуумом и разводили водой. Значение pH раствора довели до 9 с помощью водного раствора натрия карбоната (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x1000 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (9:1). Неочищенный продукт повторно выкристаллизовывали из EA:PE в соотношении 1:10, получая 20 г (58%) [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  273;  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> (диметилсульфоксид)) $\delta$ 9,65 (s, 2H), 8,67 (d,  $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,43 (d,  $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,17 (s, 2H).

10 [0745] Получение 5: (2-фтор-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)метанамина

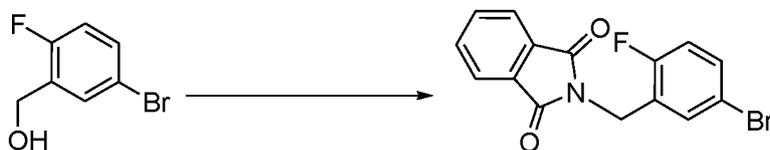


[0746] Этап 1: Получение (5-бром-2-фторфенил)метанола



15 [0747]  $BH_3$ -ТГФ (229 мл, 1 М в ТГФ, 5,00 экв.) добавляли по каплям в раствор 5-бром-2-фторбензойной кислоты (10 г, 45,66 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в заголовке соединение (9,5 г) в виде светло-желтого масла. GCMS  $m/z = 204, 206$ .

[0748] Этап 2: Получение 2-[(5-бром-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона

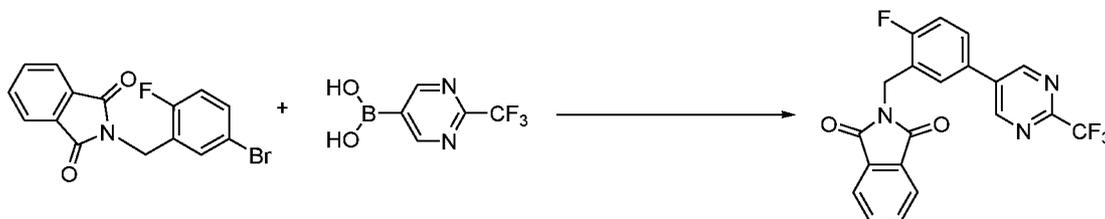


5 [0749] DIAD (18,8 г, 92,97 ммоль, 2,01 экв.) добавляли по каплям во встряхиваемую смесь (5-бром-2-фторфенил)метанола (9,5 г, 46,34 ммоль, 1,00 экв.), 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (13,6 г, 92,44 ммоль, 2,00 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (24,4 г, 93,03 ммоль, 2,01 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной

10 температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10), получая указанное в заголовке соединение (9,5 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  334;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 4,78 (s, 2H).

15

[0750] Этап 3: Получение 2-[(2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона



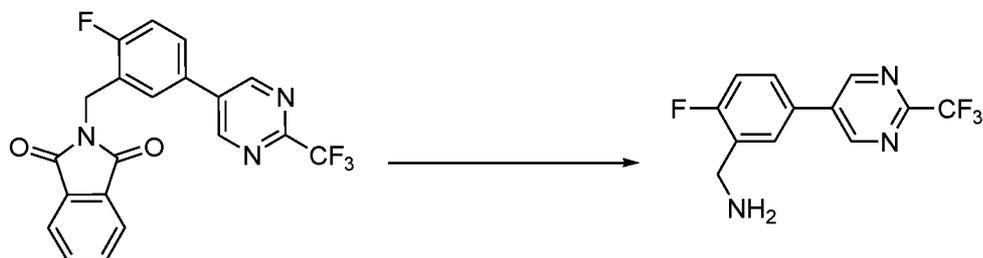
[0751] Смесь 2-[(5-бром-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (2 г, 5,99 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,1 г, 7,66 ммоль, 1,28 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (438 мг, 0,60 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (1,65 г, 11,94 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) встряхивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и осадок очищали на колонке с силикагелем,

20

25 элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:100-1:10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,7 г, 71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

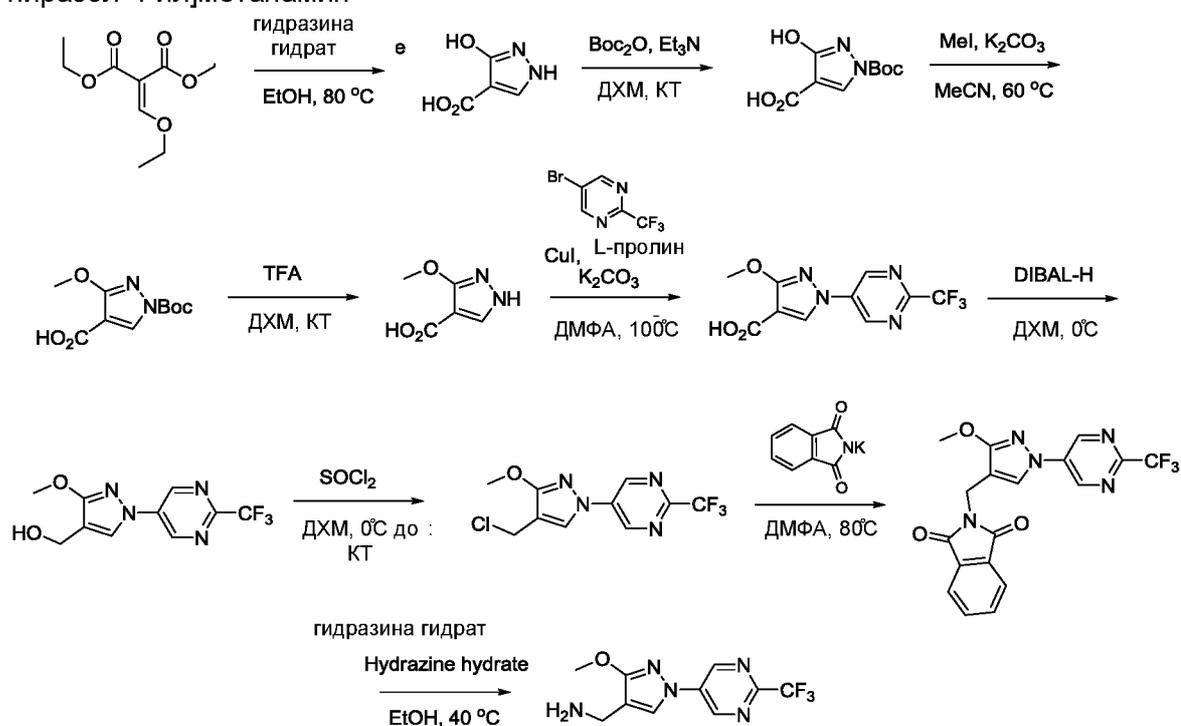
[0752] ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  402.

[0753] Этап 4: Получение [2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метанамина



- 5 [0754] Смесь 2-([2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (500 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (623 мг, 12,45 ммоль, 10,00 экв.) в метаноле (10 мл) встряхивали в течение ночи при 55°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 272

15 [0755] Получение 6: [3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-ил]метанамина



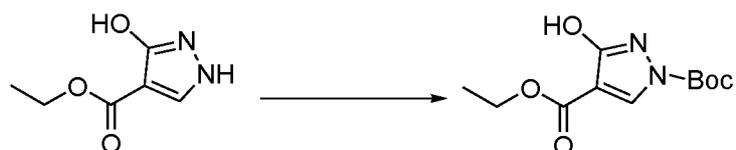
[0756] Этап 1: Получение этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата



5 [0757] Гидразина гидрат (18,52 г, 0,37 моль) добавляли по каплям во встряхиваемый раствор 1,3-диэтил-2-(этоксиметилиден)пропандиоата (40,00 г, 0,18 моль) в этаноле (400 мл) при 0°C. Полученную смесь встряхивали в течение ночи при 80°C. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали путем фильтрации, получая указанное в заголовке соединение (18 г, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 157.

10

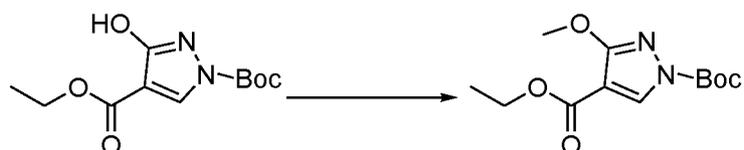
[0758] Этап 2: Получение 1-*трет*-бутил-4-этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата



15 [0759] Смесь этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 64,05 ммоль), триэтиламина (13 г, 128,47 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (14 г, 64,15 ммоль) в дихлорметане (200 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Указанную смесь концентрировали под вакуумом и осадок промывали этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (6 г, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 257.

20

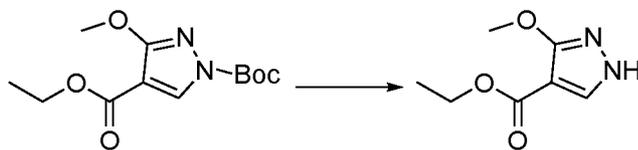
[0760] Этап 3: Получение 1-*трет*-бутил-4-этил-3-метокси-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата



25 [0761] Смесь 1-*трет*-бутил-4-этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата (500 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл), калия карбоната (540 мг, 3,91 ммоль, 2,00 экв.) и CH<sub>3</sub>I (830 мг, 5,85 ммоль, 3,00 экв.) встряхивали в течение ночи при 60°C. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость

концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (450 мг, 85%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 271.

[0762] Этап 4: Получение этил-3-метокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата



5

[0763] Смесь 1-*tert*-бутил-4-этил-3-метокси-1*H*-пиразол-1,4-

дикарбоксилата (450 мг, 1,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл) встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разводили водой. Значение

10 pH указанной смеси доводили до 8 насыщенным водным раствором натрия

бикарбоната. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали

насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем,

элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в

15 заголовке соединение (200 мг, 71%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]

171.

[0764] Этап 5: Получение этил-3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксилата



20

[0765] Смесь этил-3-метокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (200 мг, 1,18 ммоль), CuI (23 мг, 0,12 ммоль), L-пролина (28 мг, 0,24 ммоль), 5-бром-2-

(трифторметил)пиримидина (320 мг, 1,41 ммоль) и калия карбоната (407 мг, 2,95 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) встряхивали в течение ночи при 100°C в

25 атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость

концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя

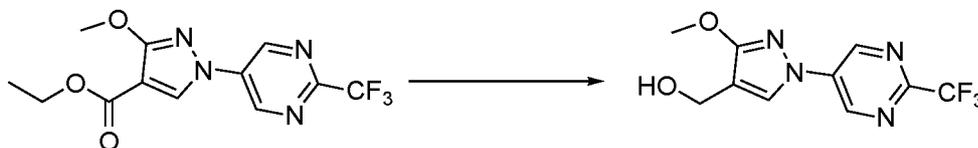
дихлорметаном, получая указанное в заголовке соединение (210 мг, 57%) в виде

светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 317; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

9,21 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

30

[0766] Этап 6: Получение [3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-ил]метанола



5 [0767] DIBAL-H (1,3 мл, 1,30 ммоль, 1 моль/л в гексане) добавляли по каплям во встряхиваемый раствор этил-3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (200 мг, 0,63 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. После встряхивания в течение 3 ч при 0°C реакцию гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (40:1), получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 275; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).

15

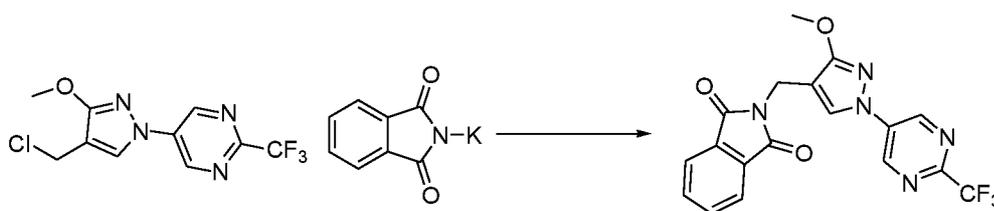
[0768] Этап 7: Получение 5-[4-(хлорметил)-3-метокси-1*H*-пиразол-1-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



20 [0769] Тионилхлорид (174 мг, 1,47 ммоль) добавляли по каплям во встряхиваемый раствор [3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-ил]метанола (100 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором натрия бикарбоната, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в заголовке соединение (70 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества.

30

[0770] Этап 8: Получение 2-([3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1*H*-пиразол-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона

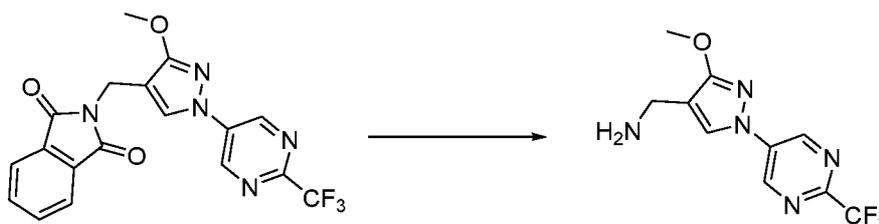


[0771] Смесь

5-[4-(хлорметил)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил]-2-

(трифторметил)пиримидина (60 мг, 0,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) и 2-калий-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (60 мг, 0,33 ммоль) встряхивали в течение 1 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в дихлорметане. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 97%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 404.

10 [0772] Этап 9: Получение [3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразол-4-ил]метанамина



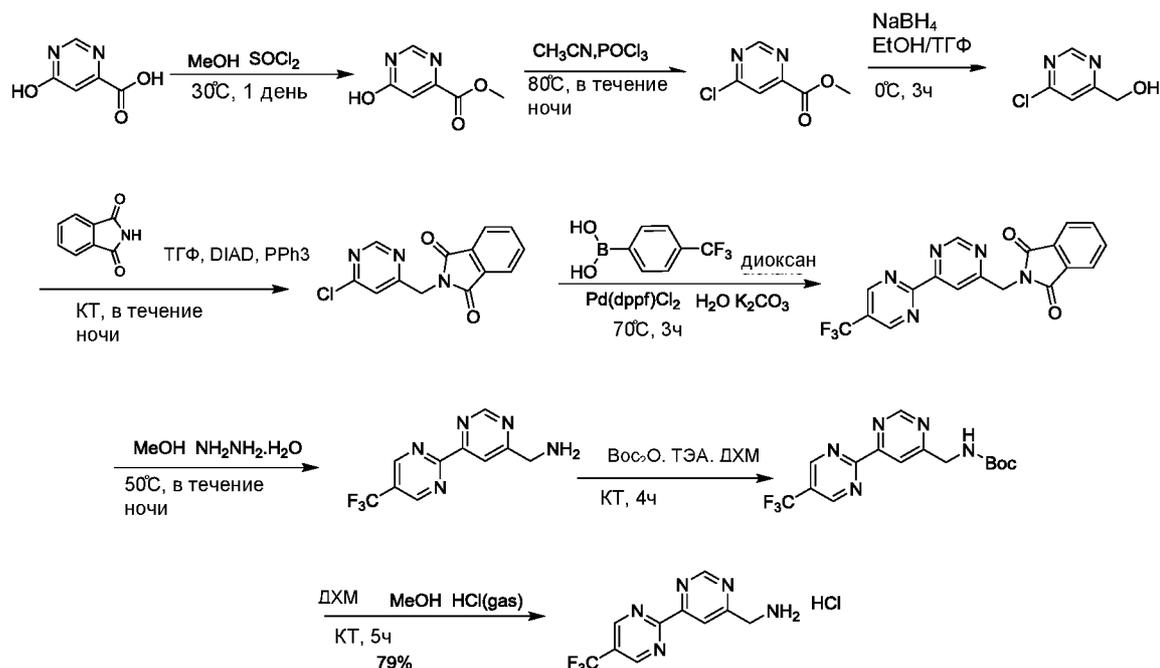
[0773] Смесь

2-([3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-

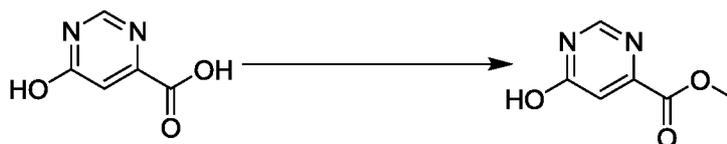
15 пиразол-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (150 мг, 0,38 ммоль) в этаноле (10 мл) и гидразина гидрата (190 мг, 3,80 ммоль) встряхивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и осадок растворяли в дихлорметане. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (70 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 274.

20

[0774] Получение 7: (5-(трифторметил)-2,4'-бипиримидин-6'-ил)метанамина



[0775] Этап 1: Получение метил-6-гидроксипиримидин-4-карбоксилата



- 5 [0776] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 5 л, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 6-гидроксипиримидин-4-карбоновую кислоту (100 г, 713,79 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (2000 мл) с последующим добавлением по каплям тионилхлорида (210 г, 2,50 экв.) в условиях встряхивания при 0°C. Полученный раствор встряхивали при 30°C в течение 1 дня и концентрировали под вакуумом, получая 115 г (неочищенного) метил-6-гидроксипиримидин-4-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 155.

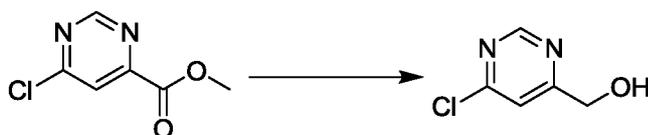
[0777] Этап 2: Получение метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата



- 15 [0778] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл помещали метил-6-гидроксипиримидин-4-карбоксилат (115 г, 746,16 ммоль, 1,00 экв.), CH<sub>3</sub>CN (1200 мл) и POCl<sub>3</sub> (340 г, 2,22 моль, 3,00 экв.). Полученный раствор встряхивали при 80°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом, разводили с помощью 1000 мл EA и гасили с помощью 1000 мл

воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x1000 мл воды и 1x1000 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:4), получая 76 г (59%) метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  173.

[0779] Этап 3: Получение (6-хлорпиримидин-4-ил)метанола



10

[0780] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл помещали метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилат (80 г, 463,58 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (1600 мл) и этанол (160 мл) с последующим добавлением несколькими партиями  $\text{NaBH}_4$  (48 г, 1,27 моль, 3,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор встряхивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, гасили добавлением 1500 мл воды/льда и экстрагировали с помощью 3x800 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x800 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:2), получая 40 г (60%) (6-хлорпиримидин-4-ил)метанола в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  145.

20

[0781] Этап 4: Получение 2-((6-хлорпиримидин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



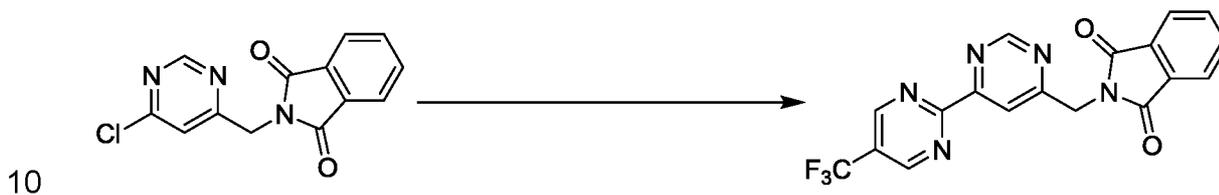
25

[0782] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл помещали (6-хлорпиримидин-4-ил)метанол (50 г, 345,88 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (1500 мл), 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (76,4 г, 519,27 ммоль, 1,50 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (136 г, 518,51 ммоль, 1,50 экв.) с последующим добавлением по каплям DIAD (105 г, 519,26 ммоль, 1,50 экв.) в условиях встряхивания при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный

30

раствор встряхивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали под вакуумом, разводили с помощью 1000 мл ЕА, встряхивали в течение еще 30 минут и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали с помощью 1x300 мл ЕА, получая 65 г (69%) 2-[(6-хлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 274.

[0783] Этап 5: Получение 2-((5-(трифторметил)-2,4'-бипиримидин-6'-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



[0784] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[(6-хлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (50 г, 182,70 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (1500 мл), воду (70 мл), калия карбонат (50 г, 361,77 ммоль, 2,00 экв.), [2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]борную кислоту (91 г, 474,20 ммоль, 2,50 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 г, 5,47 ммоль, 0,02 экв.). Полученный раствор встряхивали при 70°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением 3 л воды и экстрагировали с помощью 3x1 л этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10), получая 55 г (78%) 2-((5-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 386.

15

20

25 [0785] Этап 6: Получение (5-(трифторметил)-2,4'-бипиримидин-6'-ил)метанамина



[0786] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл помещали 2-((5-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-

30

1,3-дион (55 г, 142,75 ммоль, 1,00 экв.), метанол (1500 мл) и  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (110 г, 15,00 экв.). Полученный раствор при  $50^\circ\text{C}$  встряхивали в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разводили 1 л  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата, Объединенные органические  
 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30

[0787] Этап 7: Получение трет-бутил-(5-(трифторметил)-2,4'-бипиридин-6'-ил)метилкарбамата



[0788] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл помещали [6-[2-(трифторметил)пириимидин-5-ил]пириимидин-4-ил]метанамин (35 г, 137,15 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (700 мл), ТЭА (20 г, 197,65 ммоль, 1,50 экв.) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (44 г, 201,60 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разводили с помощью 2 л  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью 3x800 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5). Это приводило к образованию 40 г (82%) трет-бутил-N-([6-[2-(трифторметил)пириимидин-5-ил]пириимидин-4-ил]метил)карбамата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.

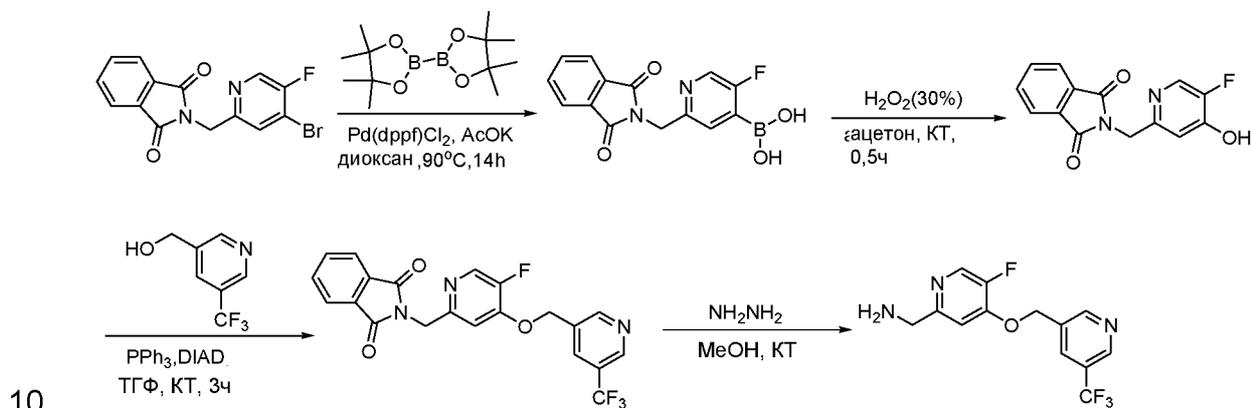
[0789] Этап 8: Получение (5-(трифторметил)-2,4'-бипириимидин-6'-ил)метанамина гидрохлорида



[0790] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл помещали трет-бутил-N-([6-[2-(трифторметил)пириимидин-5-ил]пириимидин-4-ил]метил)карбамат (40 г, 112,58 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (800 мл) и метанол (400 мл). В указанный выше раствор вводили гидрохлорид (достаточное количество, газ). Полученный

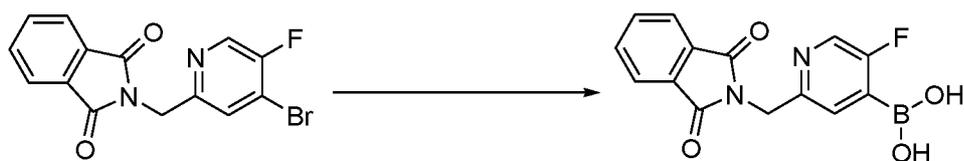
раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 5 ч, концентрировали под вакуумом, разводили с помощью 200 мл гексана и фильтровали, получая 26 г (79%) [6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  256;  $^1H$ -ЯМР (300МГц, ДМСО)  $\delta$  9,78 (2H, s), 9,45 (1H, s), 8,67-8,76 (3H, ds), 8,62 (1H, s), 4,33-4,37 (2H, t).

[0791] Получение 8: (5-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метанамина



[0792] Этап 1: Получение 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-фторпиридин-4-илборной кислоты

15



[0793] Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,5 г, 13,664 ммоль, 1,500 экв.), 2-[(4-бром-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (3 г, 8,952 ммоль, 1,000 экв.), KOAc (1,8 г, 18,341 ммоль, 2,000 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (660 мг, 0,902 ммоль, 0,100 экв.) и диоксана (60 мл) встряхивали в течение ночи при 95°C в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали при комнатной температуре, разводили с помощью EtOAc, промывали с помощью H<sub>2</sub>O, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок суспендировали в 100 мл гексана. Твердые вещества собирали путем фильтрации, получая 3 г

20

25

(неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 301.

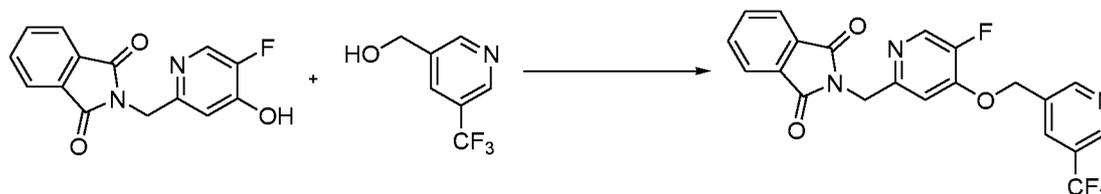
5 [0794] Этап 2: Получение 2-((5-фтор-4-гидроксипиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



10 [0795] H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) (20 мл) добавляли по каплям в раствор [2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-5-фторпиридин-4-ил]борной кислоты (3 г, 9,998 ммоль, 1,000 экв.) в ацетоне (60 мл) в условиях встряхивания при комнатной температуре. Полученный раствор встряхивали в течение 20 минут при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это приводило к образованию 1,6 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 273

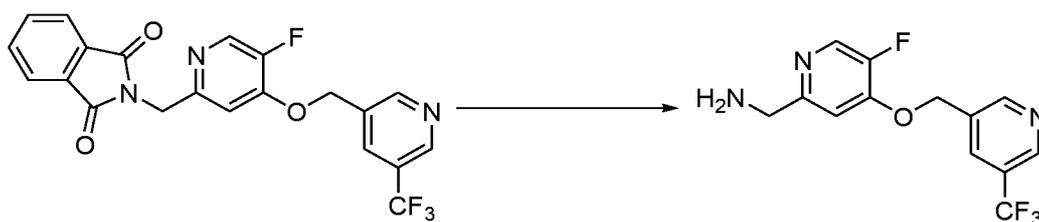
15

[0796] Этап 3: Получение 2-((5-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



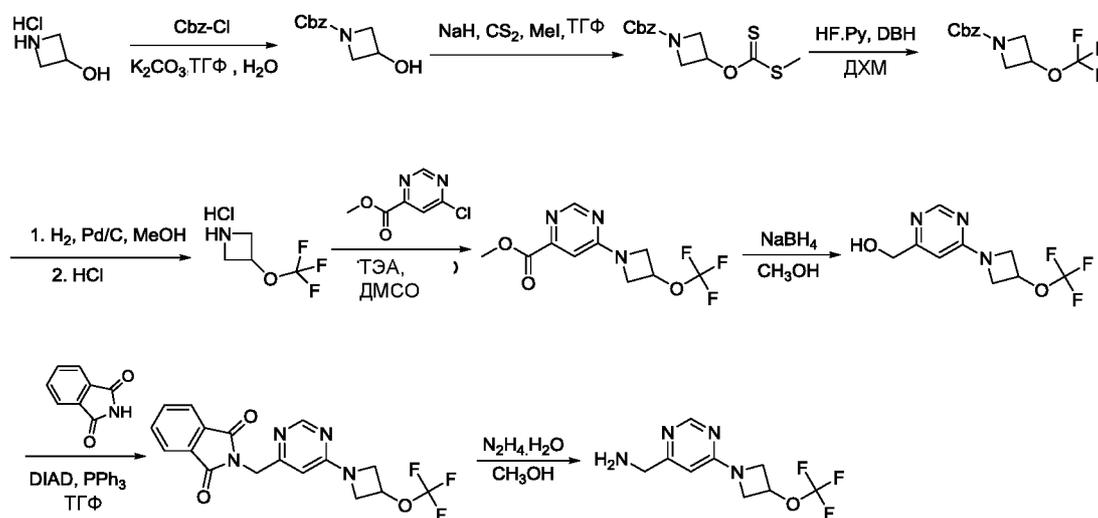
20 [0797] DIAD (570 мг, 2,819 ммоль, 2,000 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-[(5-фтор-4-гидроксипиридин-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (384 мг, 1,411 ммоль, 1,000 экв.), (5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанола (224 мг, 1,265 ммоль, 0,900 экв.), PPh<sub>3</sub> (740 мг, 2,821 ммоль, 2,000 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) в условиях встряхивания при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2:1), получая указанное в заголовке соединение (520 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 432.

30 [0798] Этап 4: Получение (5-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метанамина



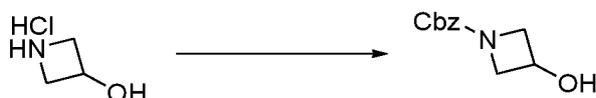
[0799] Раствор 2-((5-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (520 мг, 1,206 ммоль, 1,00 экв.), гидразина гидрата (1 мл, 80%) в метаноле (10 мл) встряхивали в течение 5 ночи при 30°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в 50 мл EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 350 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого 10 вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 302.

[0800] Получение 9: [6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метанамина



15

[0801] Этап 1: Получение бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата



20

[0802] Смесь азетидин-3-ола гидрохлорида (12 г, 109,53 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (150 мл), воды (70 мл) и калия карбоната (30 г, 217,07 ммоль, 2,00 экв.) встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем к ним по каплям добавляли бензилхлорформат (22 г, 128,96 ммоль, 1,20 экв.) в условиях

5 встряхивания при 0°C в течение 30 минут. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и раствор экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью

10 этилацетата/петролейного эфира (1:2), получая указанное в заголовке соединение (20 г, 87%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 208; <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,70 - 5,69 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,44 - 4,42 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,69 (m, 2H).

15 [0803] Этап 2: Получение бензил-3-[[[(метилсульфанил)метантиоил]окси]азетидин-1-карбоксилата



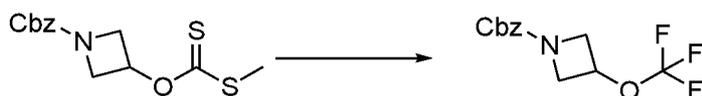
20 [0804] Раствор бензил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (11,5 г, 55,0 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям в суспензию натрия гидроксида (5,32 г, 221,89 ммоль, 4,00 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем к ним по каплям добавляли раствор углерода

25 дисульфида (12,65 г, 116,13 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) в условиях встряхивания при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 1,5 ч при 0°C. К нему по каплям добавляли CH<sub>3</sub>I (12,33 г, 86,86 ммоль, 6,00 экв.) в условиях встряхивания при 0°C. Полученному раствору позволяли прореагировать в условиях встряхивания в течение еще 3 ч при комнатной температуре. Затем

30 реакцию гасили NH<sub>4</sub>Cl (водн.), экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в заголовке соединение (13 г, 78%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 298; <sup>1</sup>НЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,26 (m, 5H), 5,61 - 5,60 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).

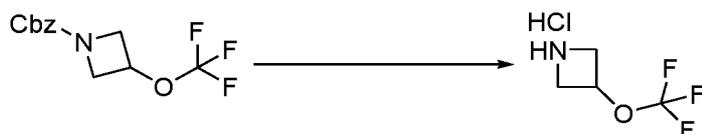
[0805] Этап 3: Получение бензил-3-(трифторметокси)азетидин-1-карбоксилата



[0806] HF-пиридин (42 г, W равно 70%, 22,00 экв.) добавляли по каплям в смесь 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (11,56 г, 40,43 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметана (100 мл) в условиях встряхивания при -78°C в атмосфере азота. К ним добавляли раствор бензил-3-[[[(метилсульфанил)метантиоил]окси]азетидин-1-карбоксилата (4 г, 13,45 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) при -78°C. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили NaHCO<sub>3</sub> (водн.), экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, 95%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 276.

20

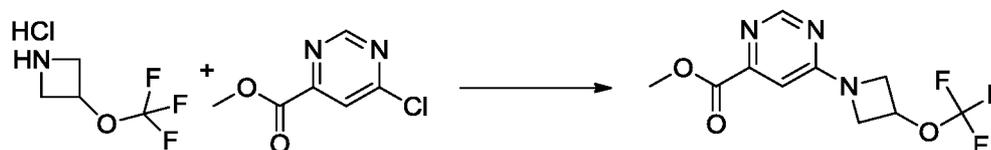
[0807] Этап 4: Получение 3-(трифторметокси)азетидина



[0808] Смесь бензил-3-(трифторметокси)азетидин-1-карбоксилата (1 г, 3,63 ммоль, 1,00 экв.), метанола (20 мл), палладия на углеводе (200 мг) и концентрированного гидрохлорида (0,5 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и раствор концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (560 мг, неочищенное) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 142.

30

[0809] Этап 5: Получение метил-6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-карбоксилата

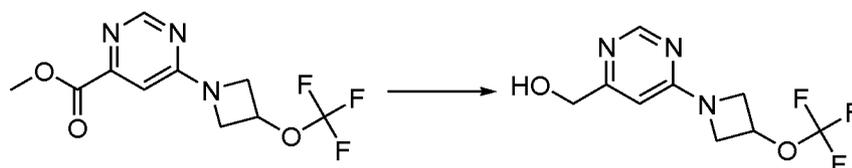


5

[0810] Смесь метил-6-хлорпиримидин-4-карбоксилата (200 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.), 3-(трифторметокси)азетидина гидрохлорида (300 мг, 1,69 ммоль, 1,50 экв.), ДМСО (6 мл) и ТЭА (350 мг, 3,46 ммоль, 3,00 экв.) встряхивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (300 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 278.

10

[0811] Этап 6: Получение [6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метанола



15

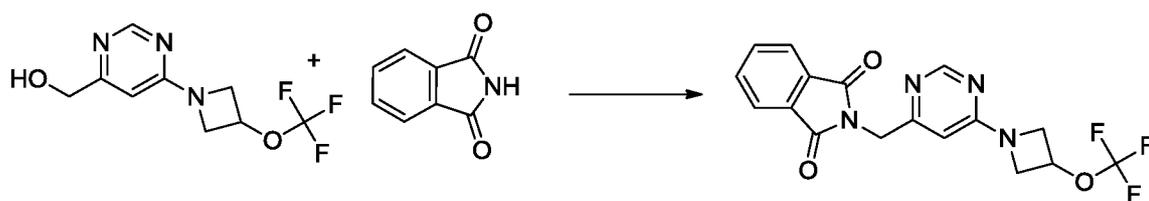
[0812] NaBH<sub>4</sub> (410 мг, 10,8 ммоль, 10,00 экв.) добавляли частями в смесь метил-6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-карбоксилата (300 мг, 1,08 ммоль, 1,00 экв.) и метанола (15 мл). Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 250.

20

[0813] Этап 7: Получение 2-([6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона

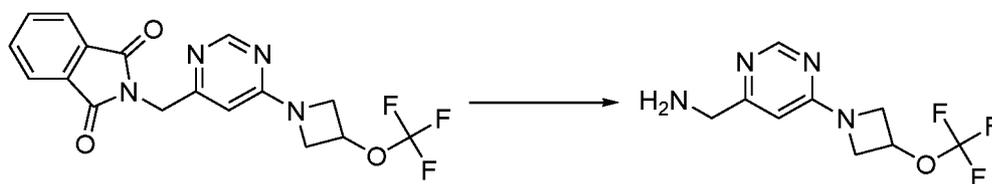
25

[0813] Этап 7: Получение 2-([6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



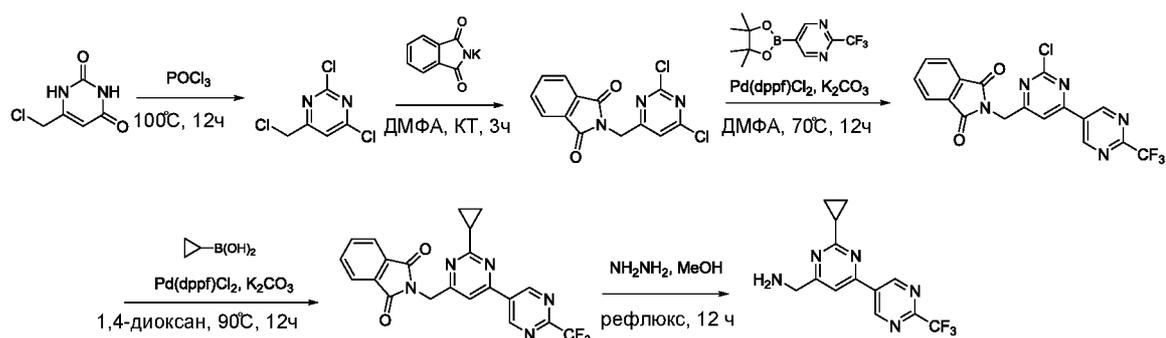
5 [0814] DIAD (324 мг, 1,602 ммоль, 2,000 экв.) добавляли по каплям в смесь 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (236 мг, 1,60 ммоль, 2,00 экв.), [6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метанола (200 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (420 мг, 1,60 ммоль, 2,00 экв.) и тетрагидрофурана (20 мл) в условиях встряхивания при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1). Это приводило к образованию указанного в 10 заголовке соединения (290мг, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 379.

15 [0815] Этап 8: Получение [6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метанамина

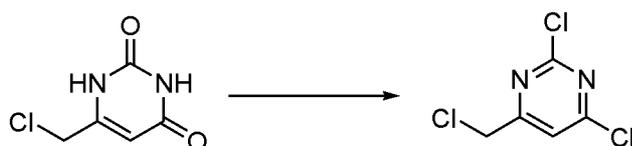


20 [0816] Смесь 2-([6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (290 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв.), метанола (15 мл) и гидразингидрата (80%) (1 мл) встряхивали в течение 3 ч при 40°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли с помощью этилацетата. Твердые вещества отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (160 мг, 84%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 249.

25 [0817] Получение 10: [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина

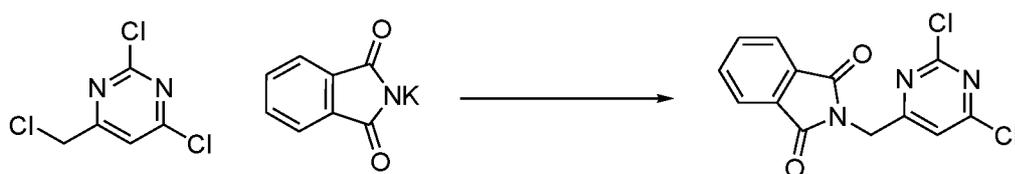


[0818] Этап 1: Получение 2,4-дихлор-6-(хлорметил)пиримидина



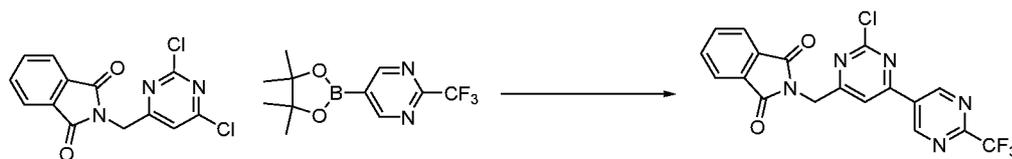
[0819] Смесь 6-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (9,2 г, 57,30 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{POCl}_3$  (50 мл) встряхивали в течение 12 часов при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. Затем реакционную смесь переливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром, получая указанное в заголовке соединение (9,5 г, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  197.

[0820] Этап 2: Получение 2-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



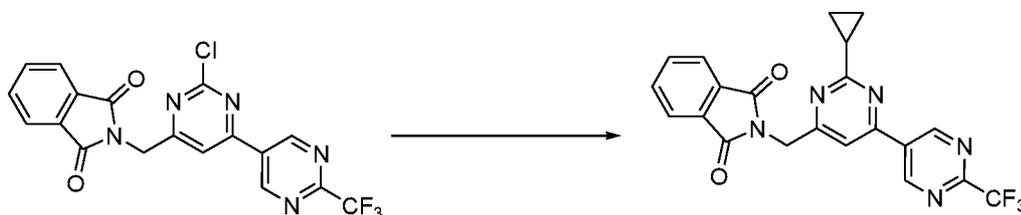
[0821] Смесь 2-калий-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (13 г, 70,19 ммоль, 1,51 экв.), 2,4-дихлор-6-(хлорметил)пиримидина (9,2 г, 46,59 ммоль, 1,00 экв.) и *N,N*-диметилформамида (100 мл) встряхивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой. Твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (11,5 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  308.

[0822] Этап 3: Получение 2-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



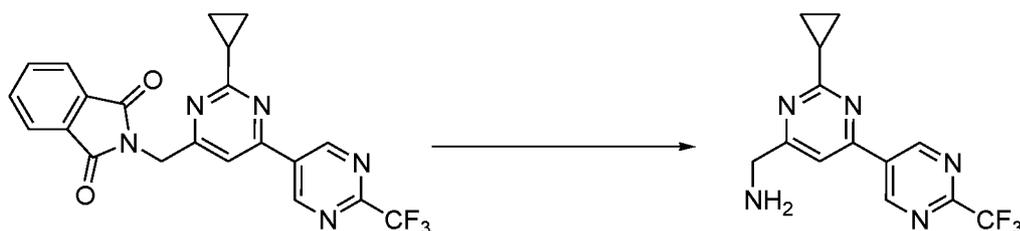
[0823] Смесь 2-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (3,98 г, 12,91 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,81 г, 10,27 ммоль, 0,80 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (945 мг, 1,29 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (5,477 г, 39,63 ммоль, 3,07 экв.) и *N,N*-диметилформамида (150 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C в атмосфере азота. Затем твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (50/1), получая указанное в заголовке соединение (1,75 г, 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 420.

15 [0824] Этап 4: Получение 2-([2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона



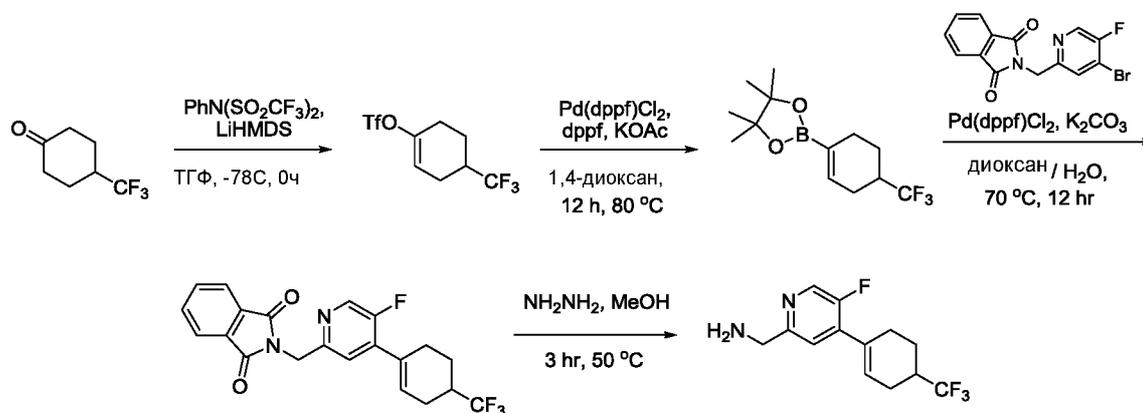
[0825] Смесь 2-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (190 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (195 мг, 2,27 ммоль, 5,02 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 мг, 0,045 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (188 мг, 1,36 ммоль, 3,01 экв.), 1,4-диоксана (10 мл) встряхивали в течение 12 часов при 90°C в атмосфере азота. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (50/1), получая указанное в заголовке соединение (175 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 426.

[0826] Этап 5: Получение [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина



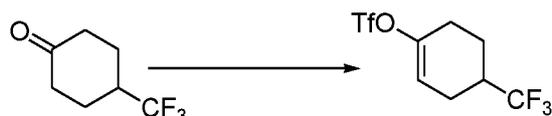
[0827] Смесь 2-([2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (175 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), метанола (20 мл),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (206 мг, 41,1 ммоль, 10,00 экв.) нагревали в условиях обратного кипячения в течение 12 часов на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Осажденные твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (121 мг) в виде желтого масла. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  296.

[0828] Получение: 11: [5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]пиримидин-2-ил]метанамин



15

[0829] Этап 1: Получение 4-(трифторметил)циклогекс-1-енил трифторметансульфоната



20

[0830] Смесь 4-(трифторметил)циклогексан-1-она (2,17 г, 13,06 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (80 мл), LiHMDS (15,7 мл, 1 М в ТГФ, 1,20 экв.) и 1,1,1-

трифтор-N-фенил-N-(трифторметан)сульфонилметансульфонамида (4,67 г, 13,07 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 9 ч при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Указанную смесь гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в гексане, промывали с помощью этиленгликоля и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (2,5 г, 64%) в виде желтого масла.

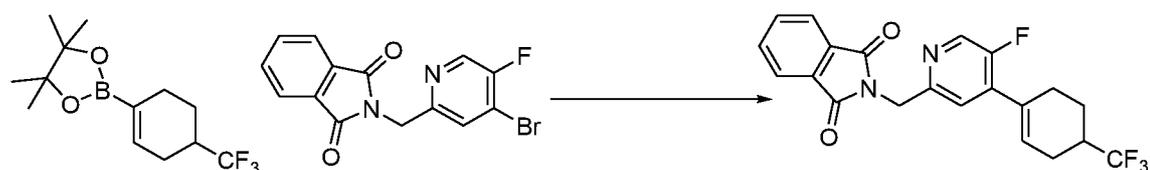
- 10 [0831] Этап 2: Получение 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(трифторметил)циклогекс-1-енил)-1,3,2-диоксаборолана



- 15 [0832] Смесь 4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (2,24 г, 7,50 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,86 г, 11,26 ммоль, 1,50 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (160 мг, 0,22 ммоль, 0,03 экв.), dppf (125 мг, 0,23 ммоль, 0,03 экв.) и  $\text{KOAc}$  (2,2 г, 22,42 ммоль, 2,99 экв.) в диоксане (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при  $80^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединение (1 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  277.  $^1\text{H}$ ЯМР(300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,53 (s, 1H), 2,37 - 1,98 (m, 7H), 1,26 (m, 12H).

25

- [0833] Этап 3: Получение 2-([5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



[0834] Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.), 2-[(4-бром-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (668 мг, 1,99 ммоль, 1,10 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (132 мг, 0,18 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (750 мг, 5,43 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (20 мл)/воде (2 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (750 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 405.

[0835] Этап 4: Получение [5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил]метанамина

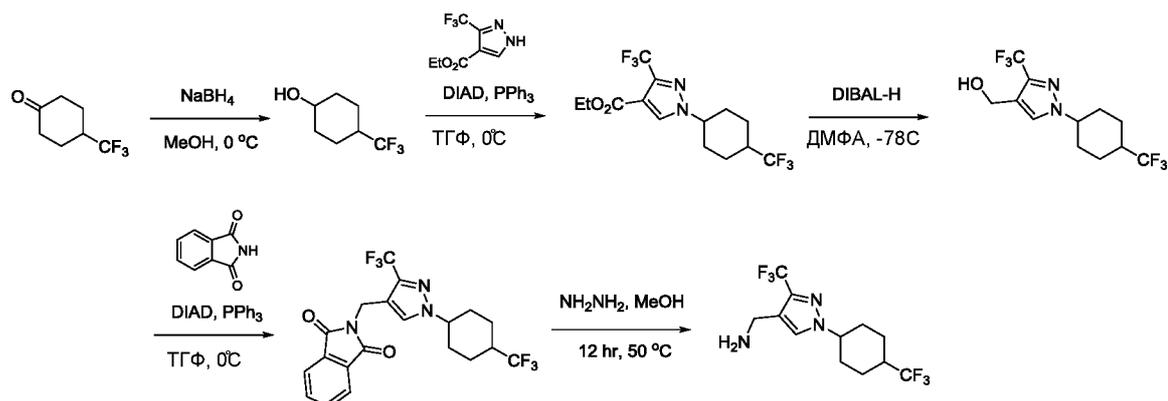


15

[0836] Смесь 2-([5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (735 мг, 1,82 ммоль, 1,00 экв.), метанола (20 мл) и NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (909 мг, 18,16 ммоль, 9,99 экв.) встряхивали в течение 3 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Органические слои собирали путем фильтрации и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (470 мг, 94%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 275.

20

[0837] Получение 12: [3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1*H*-пирозол-4-ил]метанамина



[0838] Этап 1: Получение 4-(трифторметил)циклогексан-1-ола

5



[0839] NaBH<sub>4</sub> (243 мг, 6,42 ммоль, 1,00 экв.) добавляли частями в раствор 4-(трифторметил)циклогексан-1-она (1,06 г, 6,38 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0 °C. Затем реакцию гасили добавлением воды, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (4/1), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 28%) в виде светло-желтого твердого вещества.

10

15

[0840] Этап 2: Получение этил-3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-4-карбоксилата



20

[0841] DIAD (721 мг, 3,57 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в смесь 4-(трифторметил)циклогексан-1-ола (300 мг, 1,78 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (20 мл), этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (371 мг, 1,78 ммоль, 1,00 экв.) и PPh<sub>3</sub> (936 мг, 3,57 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C в

25

атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  359.

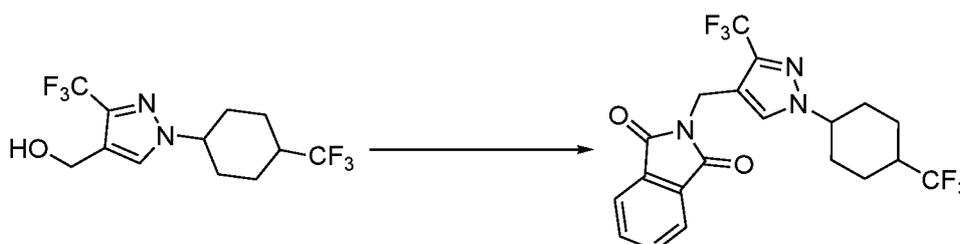
[0842]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 - 8,05 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 3H), 2,41 - 2,24 (m, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 4H), 1,39 - 1,23 (m, 3H).

[0843] Этап 3: Получение [3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-4-ил]метанола



[0844] DIBAL-H (4,2 мл, 29,53 ммоль, 3,01 экв.) добавляли по каплям в раствор этил-3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакцию гасили добавлением метанола. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (294 мг, 67%) в виде желтого масла. ЖХМС  $[M+H]^+$  317.

[0845] Этап 4: Получение 2-[[3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



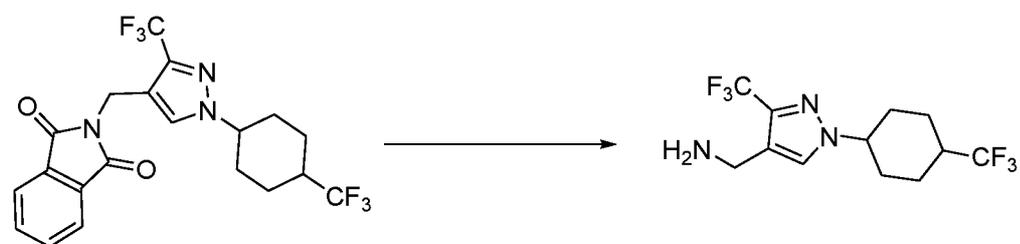
[0846] DIAD (376 мг, 1,86 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в смесь [3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-4-ил]метанола (294

5 мг, 0,93 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (20 мл), 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (274 мг, 1,86 ммоль, 2,00 экв.) и PPh<sub>3</sub> (488 мг, 1,86 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/10), получая

указанное в заголовке соединения (280 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 446.

10

[0847] <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 3H), 1,96 - 1,74 (m, 6H).



15

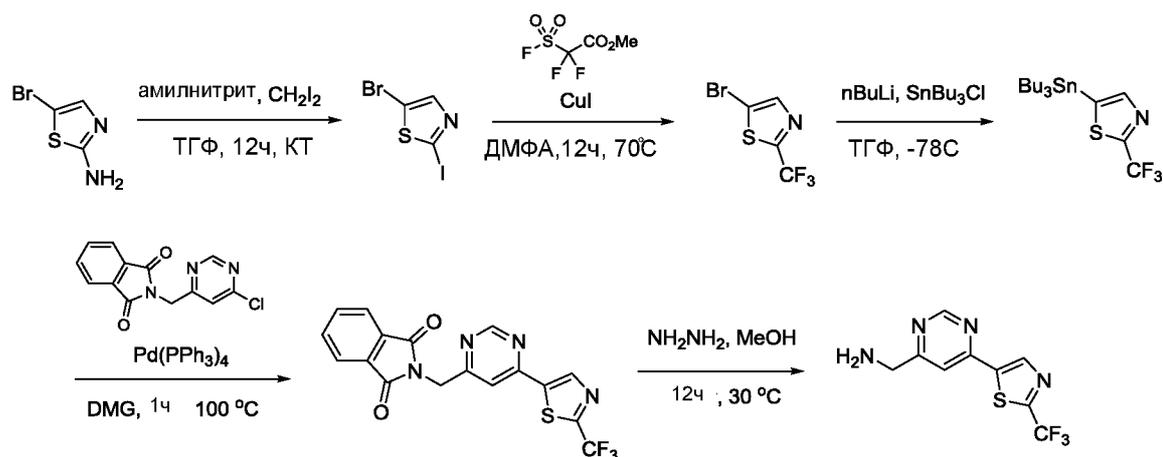
[0849] Смесь 2-[[3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]-1*H*-пиразол-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (260 мг, 0,58 ммоль, 1,00 экв.), метанола (10 мл) и NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (292 мг, 5,83 ммоль, 9,99 экв.) встряхивали в течение 12 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок

20

растворяли в этилацетате. Органические слои собирали путем фильтрации и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (110 мг, 60%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 316.

25

[0850] Получение 13: (6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)метанамина

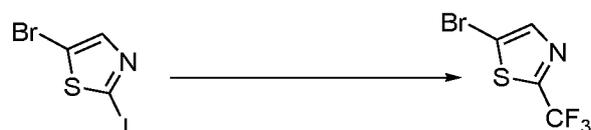


[0851] Этап 1: Получение 5-бром-2-йодтиазола



- 5 [0852] Смесь 3-метилбутилнитрита (8,79 г, 75,03 ммоль, 1,50 экв.), дийодметана (16,07 г, 60,00 ммоль, 1,20 экв.) и 5-бром-1,3-тиазол-2-амина гидробромида (13,00 г, 50,01 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/100), получая указанное в заголовке соединение (12,6 г, 87%) в виде желтого масла.
- 10

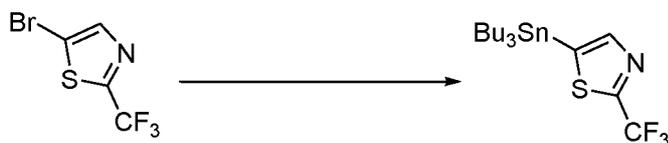
[0853] Этап 2: Получение 5-бром-2-(трифторметил)тиазола



15

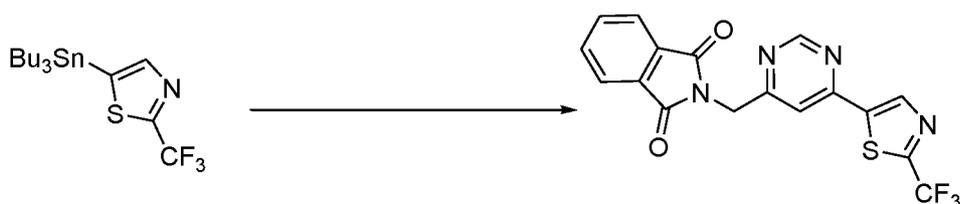
- [0854] Смесь 5-бром-2-йод-1,3-тиазола (12,6 г, 43,46 ммоль, 1,00 экв.), CuI (12,4 г, 65,11 ммоль, 1,5 экв.), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (12,6 г, 65,59 ммоль, 1,51 экв.) в диметилформаиде (ДМФА, DMF от англ. - dimethylformamide) (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C на масляной бане.
- 20 Полученный раствор разводили в 100 мл гексана, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения примерно в 100 мл гексана.

[0855] Этап 3: Получение 5-(трибутилстаннил)-2-(трифторметил)тиазола



- 5 [0856] *n*-BuLi (8,6 мл, 2,5М в гексанах, 1,50 экв.) добавляли по каплям в раствор трибутил(хлор)станнана (10,5 г, 32,3 ммоль, 1,50 экв.), 5-бром-2-(трифторметил)-1,3-тиазола (50 мл в гексанах, из этапа 2) в ТГФ (100 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь встряхивали в течение 1 ч при -78°C и затем в течение еще 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили
- 10 добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:100), получая указанное в заголовке соединение (2 г, 21%) в виде желтого масла. ЖХМС
- 15 [M+H<sup>+</sup>] 444.

[0857] Этап 4: Получение 2-((6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона



- 20 [0858] Смесь 5-(трибутилстаннил)-2-(трифторметил)-1,3-тиазола (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), 2-[(6-хлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (1,00 г, 3,65 ммоль, 3,23 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (400 мг, 0,35 ммоль, 0,31 экв.) в ДМФА (10 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч при 100°C в
- 25 атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС
- 30 [M+H<sup>+</sup>] 391.

[0859] Этап 5: Получение (6-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)метанамина

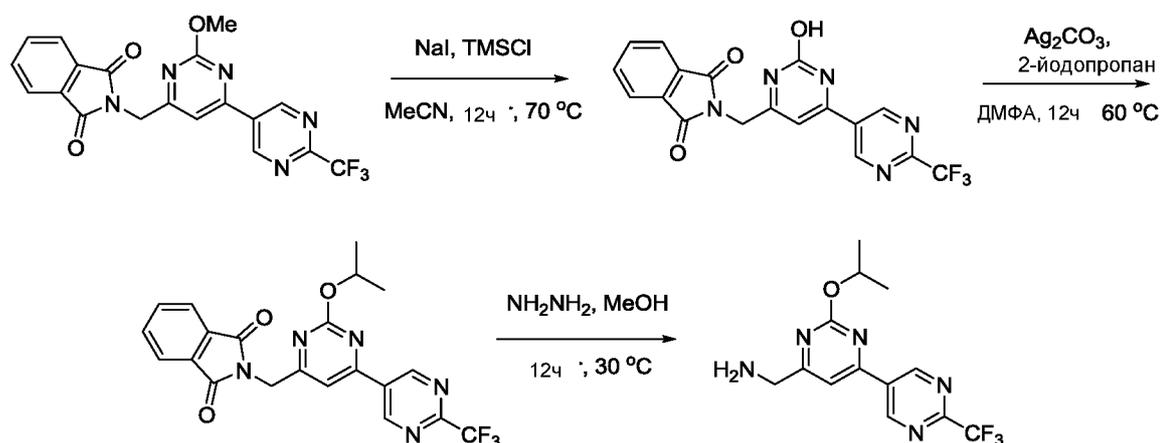
5



[0860] Смесь 2-([6-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (400 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 г, 19,98 ммоль, 19,49 экв.) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при 30°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердые вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (200 мг, 75%) в виде желтого масла. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  261.

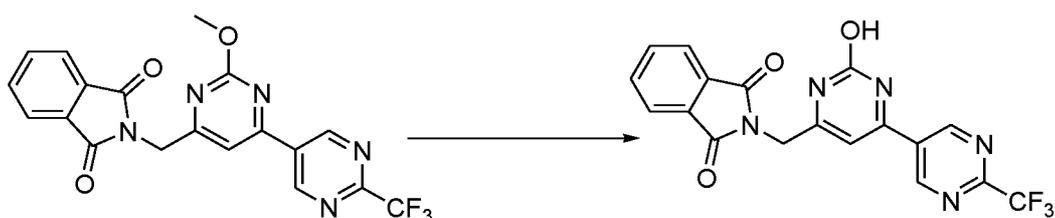
15

[0861] Получение 14: (2-изопропокси-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метанамин



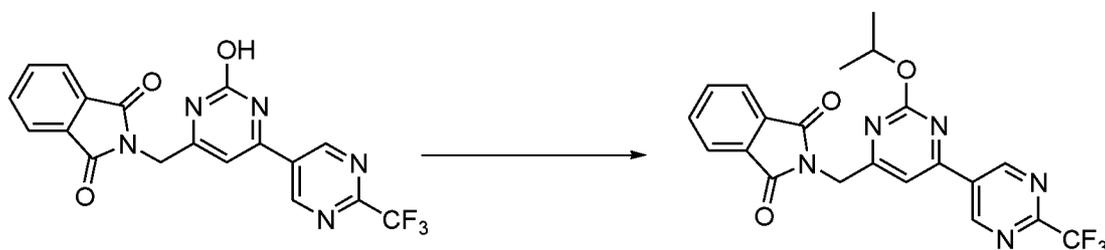
20

[0862] Этап 1: Получение 2-((2-метокси-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона



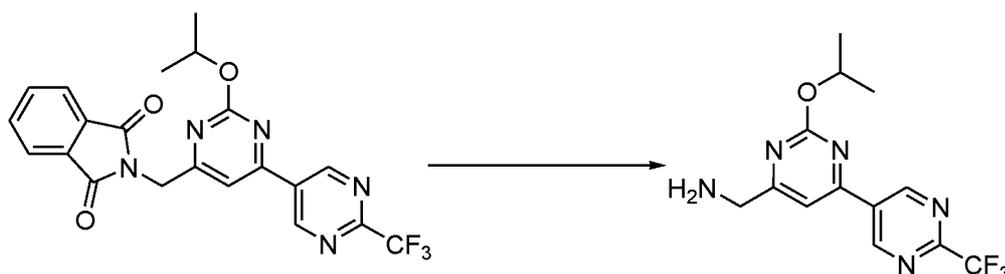
[0863] Смесь 2-([2-метокси-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (350 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.), NaI (315,79 мг, 2,11 ммоль, 2,50 экв.) и хлортриметилсилана (228,88 мг, 2,11 ммоль, 2,50 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C на масляной бане в атмосфере азота. Затем реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 402.

[0864] Этап 2: Получение 2-((2-гидрокси-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



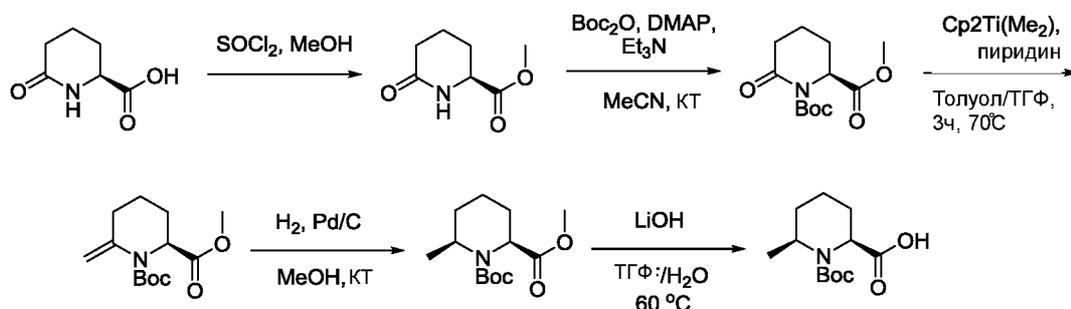
[0865] Смесь 2-([2-гидрокси-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (200 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (412,28 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.) и 2-йодпропана (169,44 мг, 1,00 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (10 мл) встряхивали в течение 12 ч при 60°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 444.

[0866] Этап 3: Получение (2-изопропокси-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метанамина



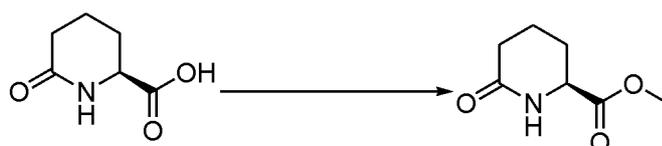
- 5 [0867] Смесь 2-[[2-(пропан-2-илокси)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (250 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (564,53 мг, 11,28 ммоль, 20,00 экв.) в метаноле (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при 30°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и осадок растворяли в этилацетате. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (150 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  314.
- 10

15 [0868] Получение 15: (2*S*,6*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-6-метилпиперидин-2-карбоновая кислота



[0869] Этап 1: Получение (*S*)-метил-6-оксопиперидин-2-карбоксилата

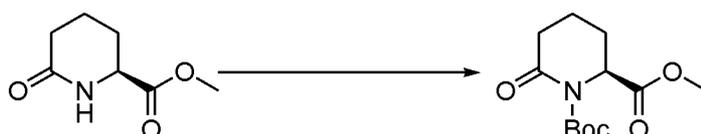
20



[0870] Тионилхлорид (8,3 г, 69,77 ммоль, 10,00 экв.) по каплям добавляли к раствору (2S)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (1 г, 6,986 ммоль, 1,000 экв.) в метаноле (20 мл) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора довели до 8 насыщенным раствором натрия бикарбоната. Указанную смесь экстрагировали с помощью 3x50 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (0,5 г, 46%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 158.

10

[0871] Этап 2: Получение (S)-1-трет-бутил-2-метил-6-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата



15

[0872] Раствор метил-(2S)-6-оксопиперидин-2-карбоксилата (500 мг, 3,181 ммоль, 1,00 экв.), Boc<sub>2</sub>O (833 мг, 3,817 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридина (78 мг, 0,638 ммоль, 0,20 экв.) и ТЭА (478 мг, 4,72 ммоль, 1,50 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:20), получая указанное в заголовке соединение (580 мг, 71%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 258.

20

25

[0873] Этап 3: Получение (S)-1-трет-бутил-2-метил-6-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата

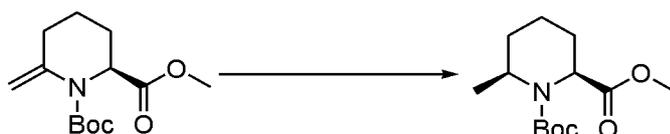


30

[0874] Раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-6-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (550 мг, 2,138 ммоль, 1,00 экв.), бис(циклопента-1,3-диен-1-ил)диметилтитания (22 мл, 105,707 ммоль, 5,00 экв.) и пиридина (684 мг, 8,647 ммоль, 4,00 экв.) в толуоле (10 мл)/ТГФ (4 мл) встряхивали в течение 3 ч при 70°C

в атмосфере азота. Полученный раствор разводили 100 мл петролейного эфира. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:20), получая указанное в заголовке  
5 соединение (156 мг, 29%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 256.

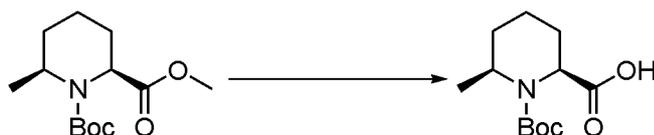
[0875] Этап 4: Получение (2S,6S)-1-трет-бутил-2-метил-6-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата



10

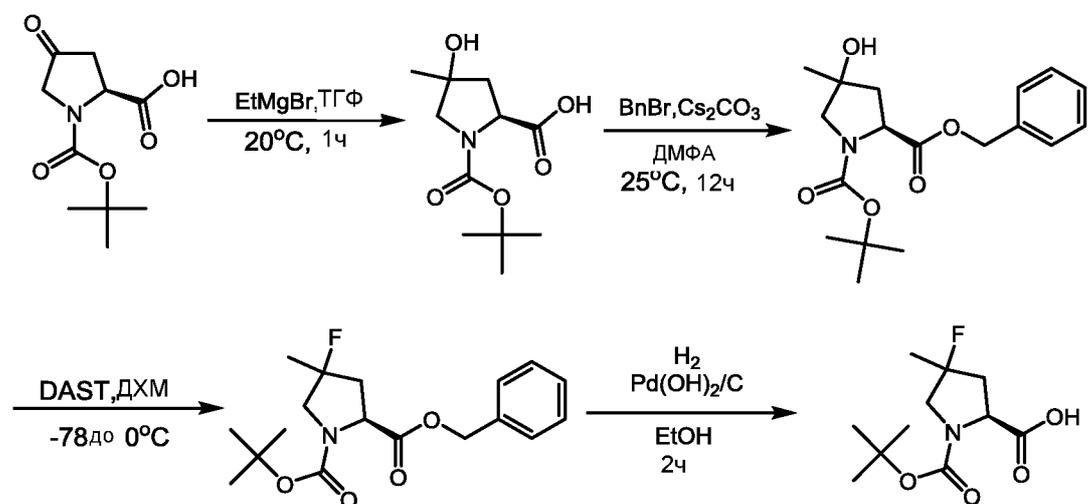
[0876] Газообразный водород вводили в смесь 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-6-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (156 мг, 0,611 ммоль, 1,00 экв.) и палладия на углероде (20 мг) в 10 мл метанола. Реакционную смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали.  
15 Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 150 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 258.

[0877] Этап 5: Получение (2S,6S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-6-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты  
20

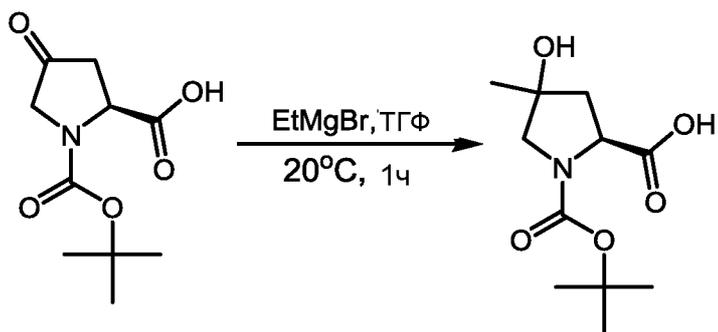


[0878] Смесь 1-трет-бутил-2-метил-(2S,6S)-6-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (150 мг, 0,583 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (42 мг, 1,754 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (5 мл) встряхивали в течение ночи при 60°C. Значение pH раствора доводили до 2 с помощью разведенной HCl. Указанную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 110 мг (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС  
25  
30 [M+H<sup>+</sup>] 244.

[0879] Получение 16: (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоновая кислота



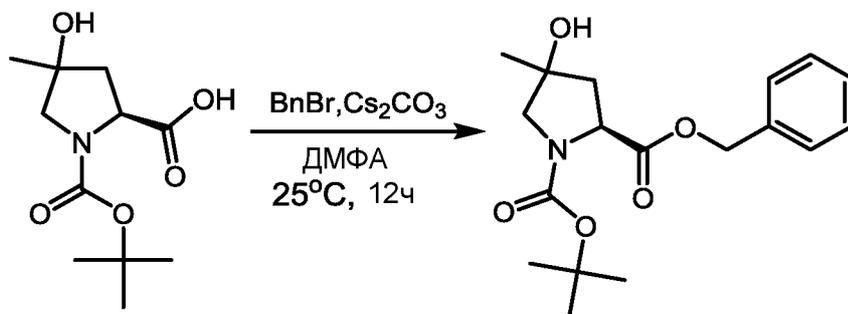
5 [0880] Этап 1: Получение (2S)-1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



[0881] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 5000 мл, который  
 10 продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали (2S)-1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (219,8 г, 958,86 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (2000 мл) с последующим добавлением по каплям бром(метил)магния (800 мл, 2,50 экв., 3 М) в условиях встряхивания при -20°C в течение 30 минут. Полученный раствор встряхивали при 20°C в течение 1 ч,  
 15 охлаждали до 0°C на ледяной/соляной бане и гасили добавлением 2000 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Значение pH раствора довели до 2 с помощью гидрохлорида (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x1500 мл этилацетата. Затем объединенные органические слои промывали с помощью 2x1000 мл насыщенного солевого раствора, сушили над  
 20 безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая

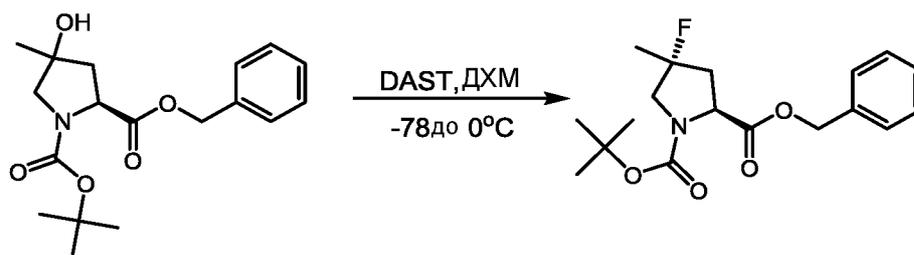
указанное в заголовке соединение (202 г, 86%) в виде пены белого цвета с желтоватым оттенком.

[0882] Этап 2: Получение (2S)-2-бензил 1-*трет*-бутил-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата



[0883] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 5000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали (2S)-1-[(*трет*-бутоксикарбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (202 г, 823,57 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформаид (3000 мл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (644,6 г, 1,98 моль, 2,40 экв.) с последующим добавлением по каплям (бромметил)бензола (169,1 г, 988,69 ммоль, 1,20 экв.) в условиях встряхивания. Полученный раствор встряхивали при 25°C в течение 12 ч и фильтровали. Фильтрат разводили 4000 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x3000 мл этилацетата. Затем объединенные органические слои промывали с помощью 5x2000 мл H<sub>2</sub>O, промывали с помощью 2x2000 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:9). Неочищенный продукт (200 г) очищали путем препаративной флеш-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (103 г, 37%) в виде желтого масла.

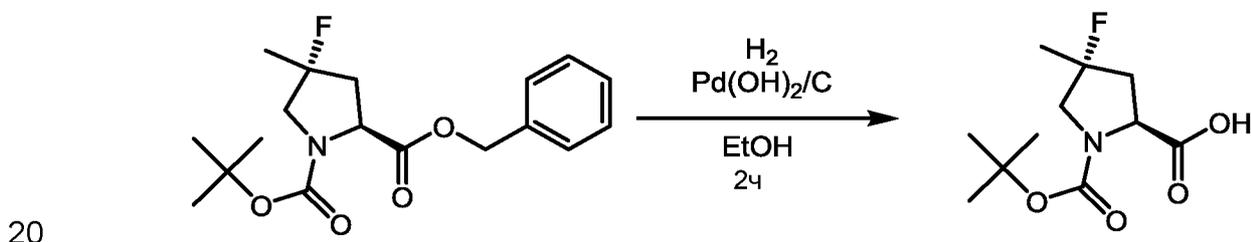
[0884] Этап 3: Получение 2-бензил 1-*трет*-бутил-(2S, 4R)-4-фтор-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата



[0885] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали (2S)-2-бензил 1-трет-бутил-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (103 г, 307,10 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (1200 мл) с последующим добавлением по каплям DAST (74,2 г, 460,33 ммоль, 1,50 экв.) в условиях встряхивания при -78°C. Температуру полученного раствора ступенчато повышали до 0°C. Реакцию гасили добавлением 1000 мл насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и затем экстрагировали с помощью 3x500 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали с помощью 1x300 мл H<sub>2</sub>O, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:40), получая указанное в заголовке соединение (21 г, 20%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР: (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (d, J = 3,0 Гц, 5H), 5,20 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,400 (m, 9H).

[0886] Этап 4: Получение (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



[0887] В круглодонный сосуд добавляли 2-бензил 1-трет-бутил-(2S)-4-фтор-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (2,03 г, 6,02 ммоль) и сосуд дегазировали и повторно заполняли азотом (3x). Добавляли этанол (60 мл), а затем палладия гидроксид на углероде (845 мг, 1,20 ммоль) и пропускали азот через раствор в течение 5 минут. Затем присоединяли баллон с водородом и в течение 5 минут пропускали через раствор водород. Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном (ДХМ, DCM – от англ. - dichloromethane) и фильтровали через целит, элюируя с помощью ДХМ. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая

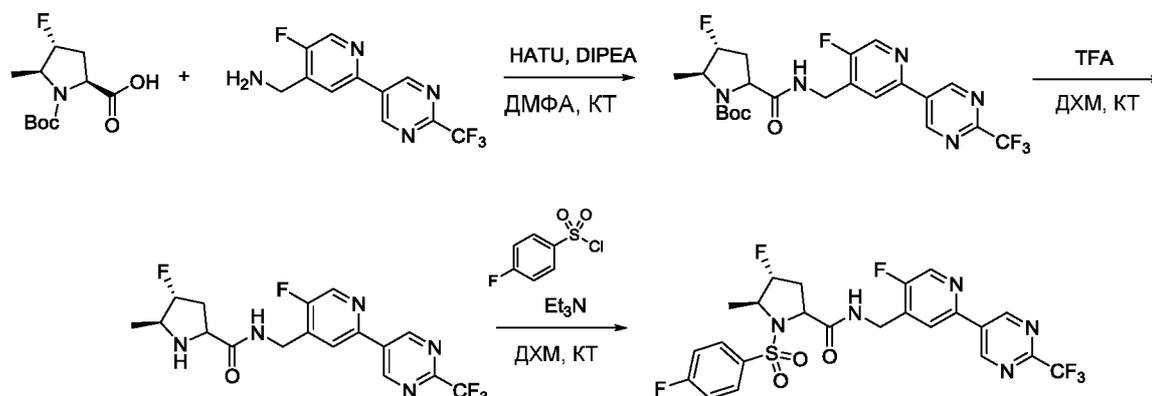
30

указанное в заголовке соединение (1,49 г, 100%) в виде прозрачного масла, которое использовали напрямую без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,69 (s, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,63 (dd,  $J = 20,9, 5,1$  Гц, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,10 – 1,88 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 9H).

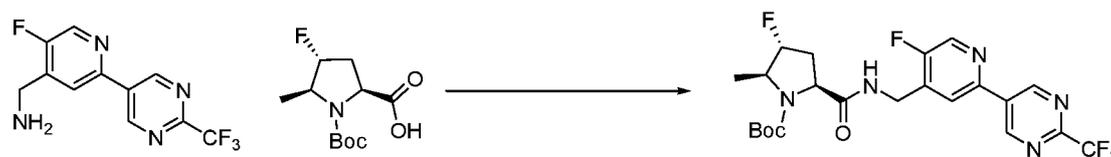
5

[0888] Пример 1: (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



10

[0889] Этап 1: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-фтор-5-[[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



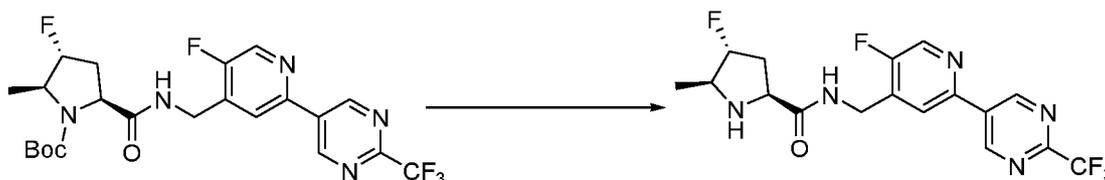
15

[0890] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,6 г, 6,47 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (2,39 г, 18,49 ммоль, 2,86 экв.), HATU (2,82 г, 7,42 ммоль, 1,15 экв.) и [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина (1,68 г, 6,17 ммоль, 0,95 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

25

(1/5), получая указанное в заголовке соединение (1,95 г, 60%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 502.

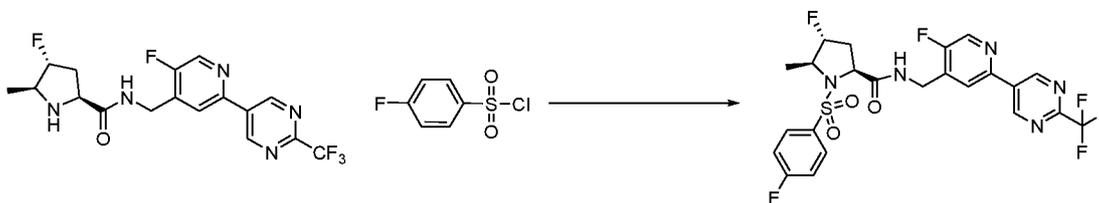
[0891] Этап 2: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



[0892] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-фтор-5-[[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (1,95 г, 3,89 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (80 мл)/трифторуксусной кислоте (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разводили водой. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным раствором натрия бикарбонат. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 402.

20

[0893] Этап 3: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида

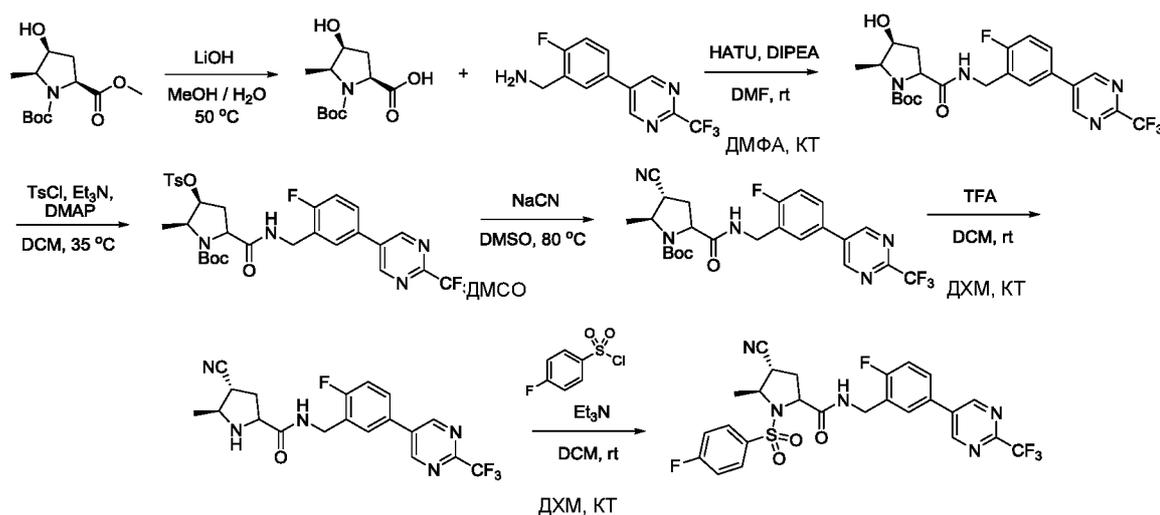


25

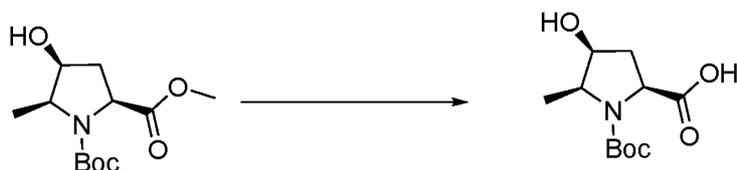
[0894] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (900 мг, 2,24 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (680 мг, 6,72 ммоль, 3,00 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (656 мг, 3,37 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (50 мл) встряхивали в течение 12 ч

при комнатной температуре. Указанную смесь разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (1/5). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (800 мг) очищали путем хиральной препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (650 мг, 52%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 560; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,59 (s, 2H), 8,58 - 8,53 (s, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 4,88 - 4,63 (m, 3H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (s, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 1,34 - 1,32 (m, 3H).

[0895] Пример 2: (2S,4R,5S)-4-циано-N-([2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



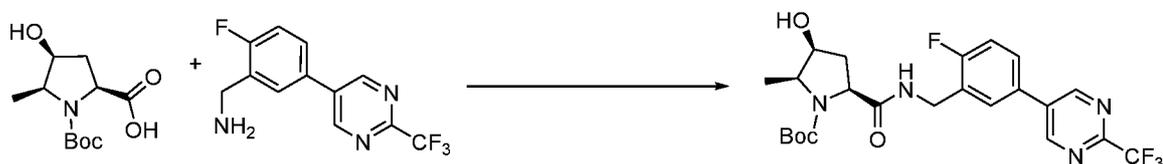
[0896] Этап 1: Получение (2S,4S,5S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



[0897] Смесь 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S,5S)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (8,4 г, 32,40 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (3,1 г, 129,45 ммоль, 4,00 экв.) в метаноле (100 мл)/воде (25 мл) встряхивали в течение 12 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок

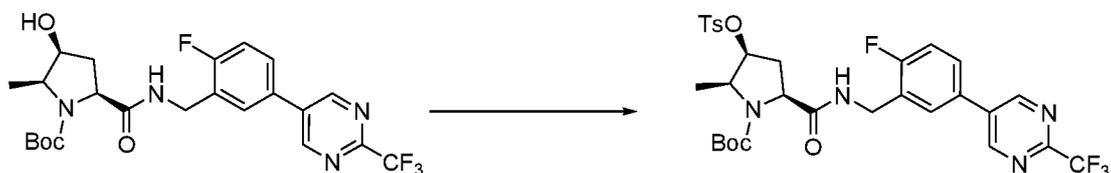
растворяли в воде. Значение pH раствора довели до 3 с помощью гидрохлорида (1 н). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (6,1 г, 77%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 246.

[0898] Этап 2: Получение трет-бутил-(2S,3S,5S)-5-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-3-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



[0899] Смесь (2S,4S,5S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (629 мг, 2,56 ммоль, 1,00 экв.), 2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенилметанамина (695 мг, 2,56 ммоль, 1,00 экв.), HATU (1,459 г, 3,84 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (660 мг, 5,11 ммоль, 1,99 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), получая указанное в заголовке соединение (800 мг, 63%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 499.

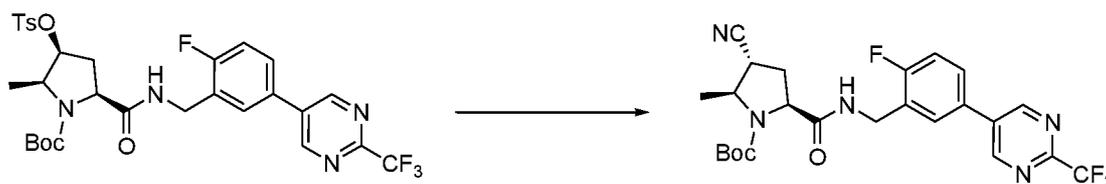
[0900] Этап 3: Получение трет-бутил-(2S,3S,5S)-5-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-2-метил-3-[[[4-метилбензол]сульфонил]окси]пирролидин-1-карбоксилата



30

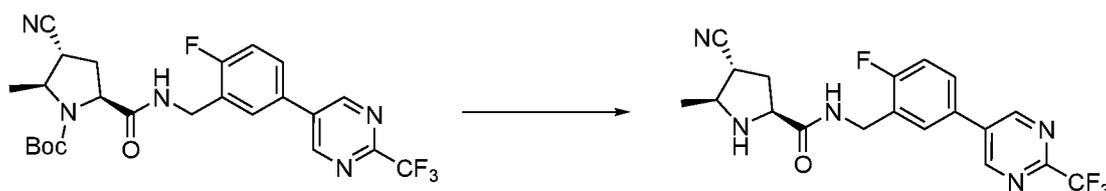
- [0901] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-3-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.), 4-толуолсульфонилхлорида (342 мг, 1,79 ммоль, 1,99 экв.) и 4-диметиламинопиридина (109 мг, 0,89 ммоль, 0,99 экв.) в дихлорметане (5 мл)/ТЭА (181 мг, 1,79 ммоль, 1,98 экв.) встряхивали в течение ночи при 35°C. Полученную смесь разводили дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:5), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 34%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 653.

- [0902] Этап 4: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-циано-5-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



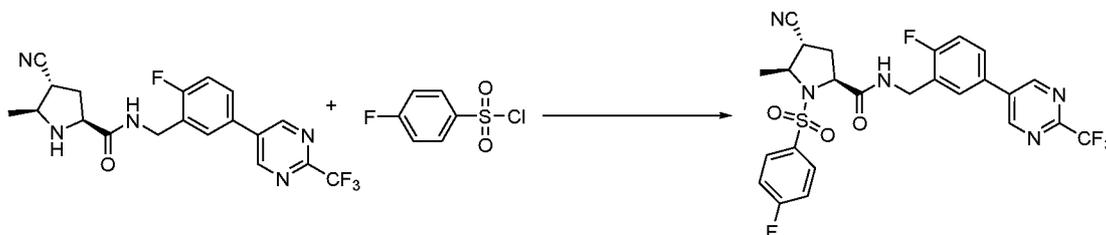
- [0903] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-2-метил-3-[[[4-метилбензол]сульфонил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) и NaCN (75 мг, 1,53 ммоль, 4,99 экв.) в ДМСО (5 мл) встряхивали в течение ночи при 80°C. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), получая указанное в заголовке соединение (100 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 508.

- [0904] Этап 5: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-циано-*N*-[[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



[0905] Раствор трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-циано-5-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]карбамоил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл)/трифторуксусной кислоте (2 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под вакуумом и осадок разводили водой. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным раствором натрия бикарбоната. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (40 мг, 55%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 408.

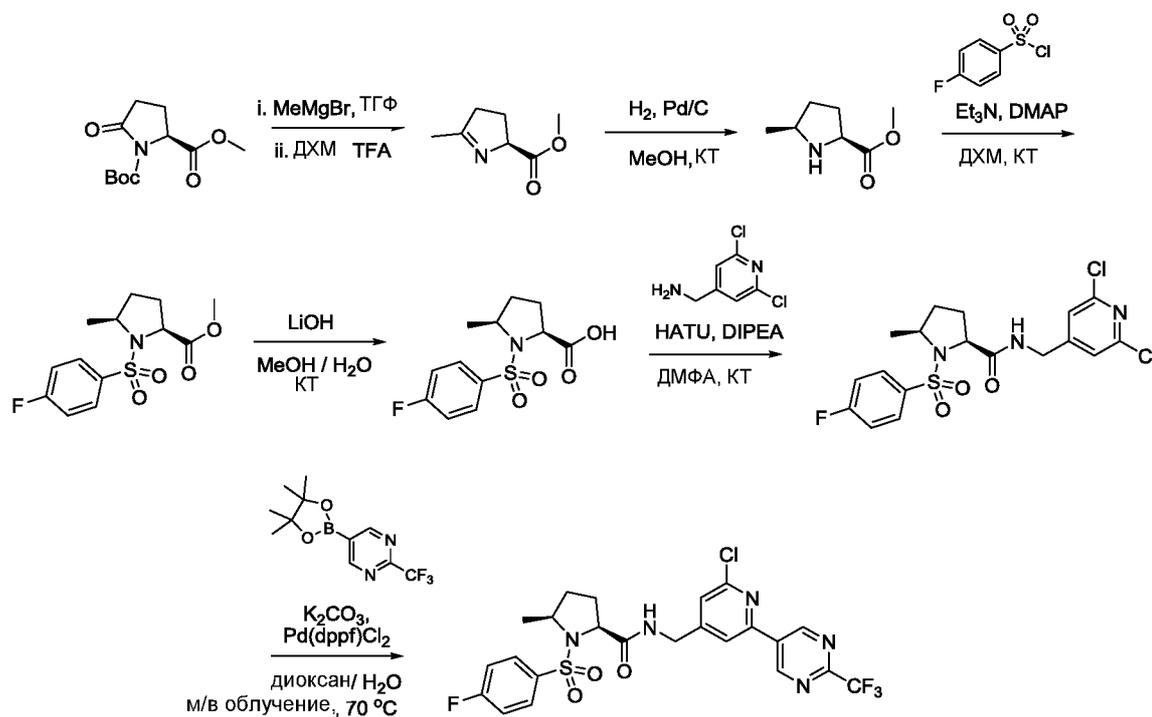
15 [0906] Этап 6: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-циано-*N*-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



20 [0907] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-циано-*N*-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (90 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (85,7 мг, 0,44 ммоль, 1,99 экв.) в дихлорметане (5 мл)/ТЭА (44,6 мг, 0,44 ммоль, 1,99 экв.) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), с последующей препаративной ВЭЖХ,

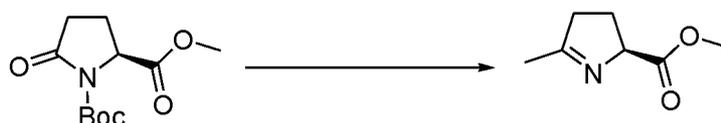
получая указанное в заголовке соединение (3,3 мг, 3%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 566; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (s, 2H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 4H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 1H), 3,80 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).

[0908] Пример 3: (2S,5S)-N-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



10

[0909] Этап 1: Получение метил-(2S)-5-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата



15

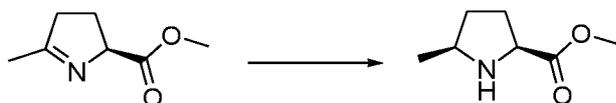
[0910] MeMgBr (34,3 мл, 3M в диэтиловом эфире, 1,20 экв.) добавляли по каплям во встряхиваемый раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (25 г, 102,77 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (120 мл) при -40°C в атмосфере азота. Реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч при -40°C и в течение ночи при комнатной температуре. Указанную смесь гасили водным

20

раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок повторно растворяли в дихлорметане (100 мл) и трифторуксусной кислоте (25 мл). Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (20 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла. МС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  142.

[0911] Этап 2: Получение метил-(2S,5S)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата

10



15

[0912] Смесь метил-(2S)-5-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата (41 г, 290,44 ммоль, 1,00 экв.) и палладия на углероде (1 г) в метаноле (120 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (40 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  144.

20

[0913] Этап 3: Получение метил-(2S,5S)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксилата



25

30

[0914] Смесь метил-(2S,5S)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата (35 г, 244,44 ммоль, 1,50 экв.), ТЭА (66,5 г, 657,18 ммоль, 4,000 экв.), 4-диметиламинопиридина (2 г, 16,37 ммоль, 0,10 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонил хлорида (31,5 г, 161,86 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (400 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

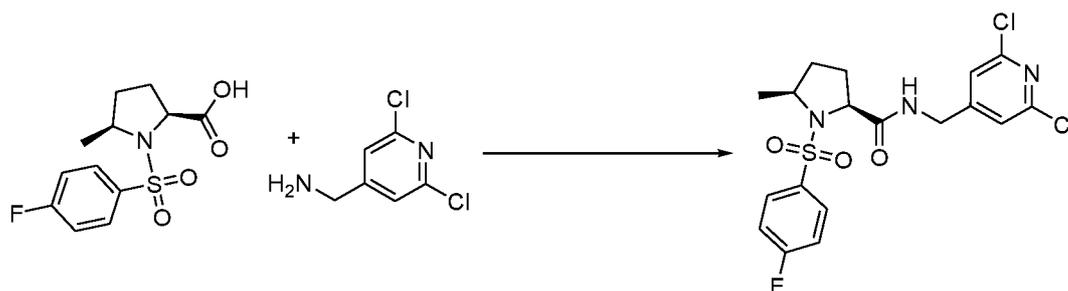
(1:4), получая указанное в заголовке соединение (18,8 г, 26%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  302.

[0915] Этап 4: Получение (2*S*,5*S*)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты



[0916] Смесь метил-(2*S*,5*S*)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксилата (18,8 г, 62,39 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (3 г, 125,27 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (60 мл)/воде (40 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Указанную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в воде. Значение pH раствора довели до 3 с помощью разведенной HCl. Указанную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,9 г) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  288.

[0917] Этап 5: Получение (2*S*,5*S*)-*N*-[(2,6-дихлорпиридин-4-ил)метил]-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



20

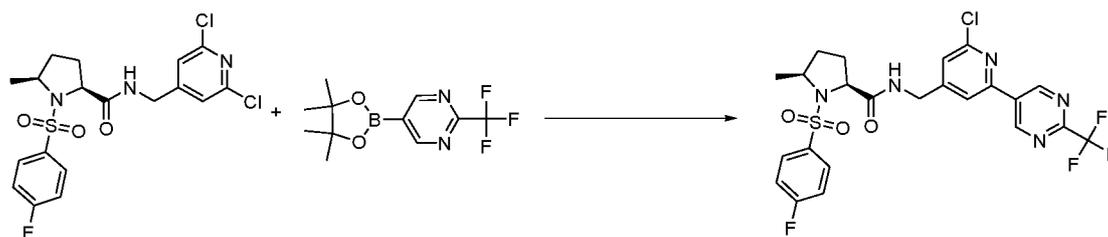
[0918] Смесь (2*S*,5*S*)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (3 г, 10,44 ммоль, 1,00 экв.), HATU (4,7 г, 12,36 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (2,6 г, 20,12 ммоль, 2,00 экв.) и (2,6-дихлорпиридин-4-ил)метанамина (2 г, 11,30 ммоль, 1,10 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над

25

безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), получая указанное в заголовке соединение (3,6 г, 77%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 446.

5

[0919] Этап 6: Получение (2*S*,5*S*)-*N*-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

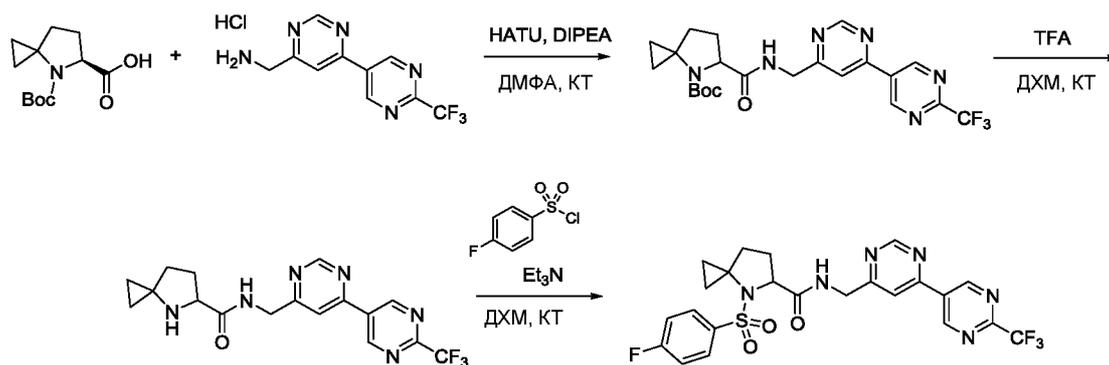


10

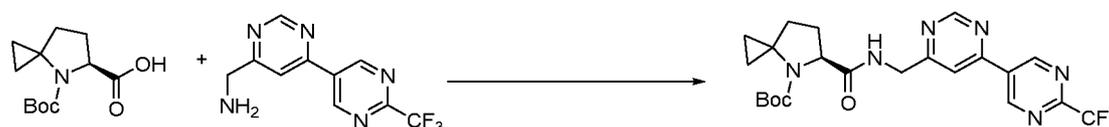
[0920] Смесь (2*S*,5*S*)-*N*-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (3,5 г, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (1,5 г, 0,70 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (574 мг, 0,10 экв.) и калия карбоната (3,2 г, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл)/воде (2 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 30 минут при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2:3), получая указанное в заголовке соединение (520,5 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС[M+H]<sup>+</sup> 558,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,56 (s, 2H), 7,94 - 7,91 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,94 - 4,90 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (s, 1H), 4,19 - 4,16 (s, 1H), 3,75 - 3,70 (s, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (s, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 4H).

25

[0921] Пример 4: (5*S*)-4-[(4-фторбензол)сульфонил]-*N*-([6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид



[0922] Этап 8: Получение трет-бутил-(5S)-5-[[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамоил]-4-азаспиро[2,4]гептан-4-карбоксилата



[0923] Смесь (5S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоновой кислоты (290 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (466 мг, 3,61 ммоль, 3,00 экв.), HATU (686 мг, 1,80 ммоль, 1,50 экв.) и [6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина (153 мг, 0,60 ммоль, 0,45 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (395 мг, 69%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 479.

[0924] Этап 9: Получение N-[[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид

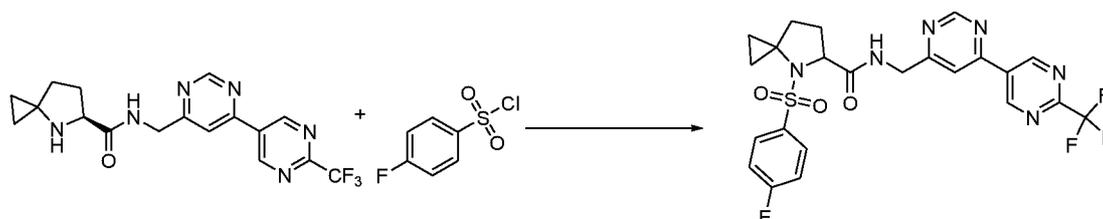


[0925] Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли по каплям в раствор трет-бутил-5-[[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-

ил]метил)карбамоил]-4-азаспиро[2,4]гептан-4-карбоксилата (390 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25 мл) при комнатной температуре. После встряхивания в течение 30 минут при комнатной температуре полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили насыщенным раствором натрия бикарбоната, экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором. Органическое вещество сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (140 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  379.

10

[0926] Этап 10: Получение (5*S*)-4-[(4-фторбензол)сульфонил]-*N*-([6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид

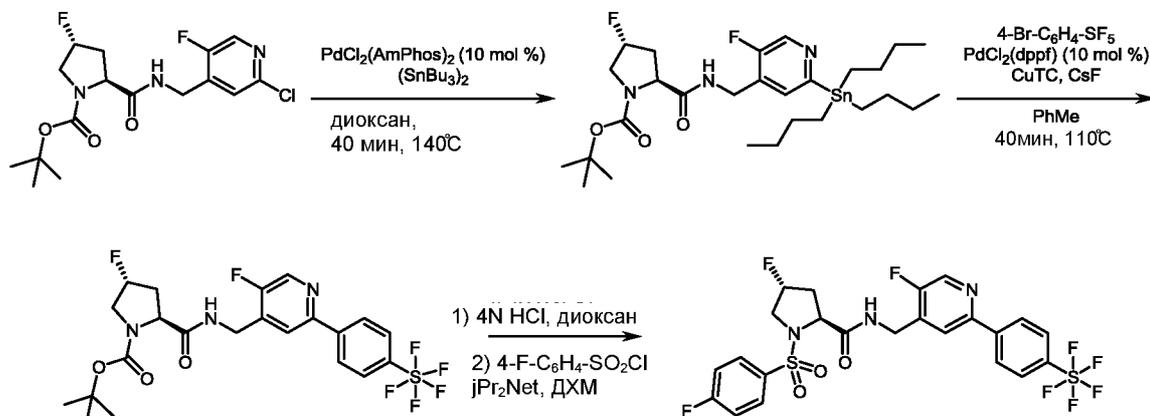


15

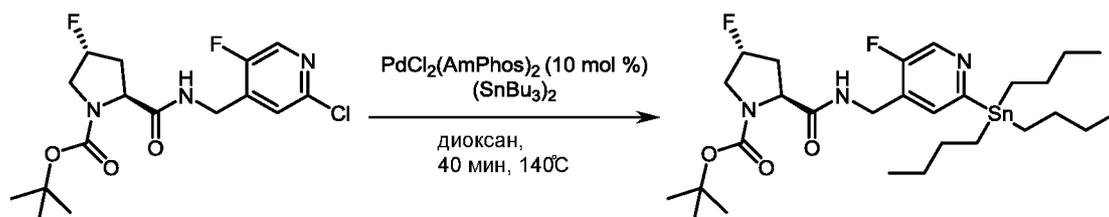
[0927] Раствор 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (88 мг, 0,452 ммоль, 1,222 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли по каплям в смесь (5*S*)-*N*-([6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид (140 мг, 0,370 ммоль, 1,000 экв.), тетрагидрофурана (7 мл) и раствора натрия бикарбоната (90 мг, 1,07 ммоль, 2,9 экв.) в воде (8 мл). После встряхивания в течение 40 минут при комнатной температуре полученную смесь разводили насыщенным соевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (22,2 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  549;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,69 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,53 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (t,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 1H).

30

[0928] Пример 59: (2S,4R)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[4-(пентафтор-сульфанил)фенил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид



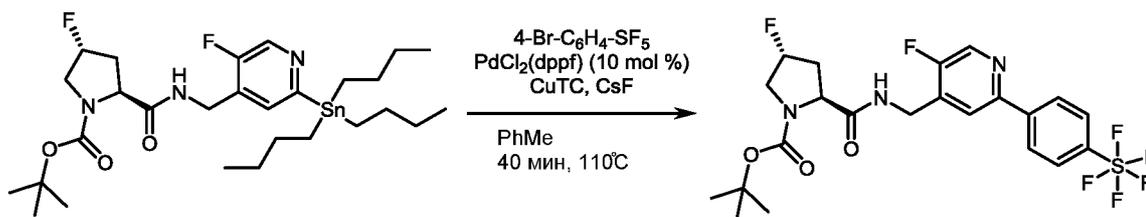
5 [0929] Этап 1: Получение трет-бутил-(2S,4R)-4-фтор-2-[[5-фтор-2-трибутилстанил-4-пиридил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата



[0930] В сосуд добавляли трет-бутил-(2S,4R)-2-[[2-хлор-5-фтор-4-пиридил]метилкарбамоил]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат (269 мг, 0,716 ммоль) и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (53 мг, 0,072 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (3,6 мл), а затем бис(трибутилтин) (0,80 мл, 1,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 140°C в условиях микроволнового облучения в течение 30 минут, затем разводили дихлорметаном, фильтровали через целит, элюируя дихлорметаном, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Осадок адсорбировали на силикагеле и очищали путем колоночной флеш-хроматографии с помощью 0-50% EtOAc в гептане, получая указанное в заголовке соединение (152 мг, 34%) в виде желтого масла, которое затвердевало при хранении.

20

[0931] Этап 2: Получение трет-бутил-(2S,4R)-4-фтор-2-[[5-фтор-2-[4-(пентафтор-сульфанил)фенил]-4-пиридил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата



[0932] В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-фтор-2-[[5-фтор-2-трибутилстаннил-4-пиридил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат (71,9 мг, 0,114 ммоль), добавляли толуол (2,0 мл), (4-бромфенил)-пентафторсульфан (38,7 мг, 0,137 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида и дихлорметана (9,5 мг, 0,0114 ммоль), меди (I) тиофен-2-карбоксилат (34,0 мг, 0,171 ммоль) и цезия фторид (34,7 мг, 0,228 ммоль). Сосуд закрывали и пропускали через него азот в течение 5 минут, и затем реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 40 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя с помощью ДХМ. Фильтрат промывали с помощью насыщенного водного раствора аммония бикарбоната и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Осадок адсорбировали на силикагеле и очищали путем колоночной флеш-хроматографии с помощью 0-100% EtOAc в гептане, получая указанное в заголовке соединение (27,4 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества.

[0933] Этап 3: Получение (2*S*,4*R*)-4-фтор-*N*-[[5-фтор-2-[4-(пентафторсульфанил)фенил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид

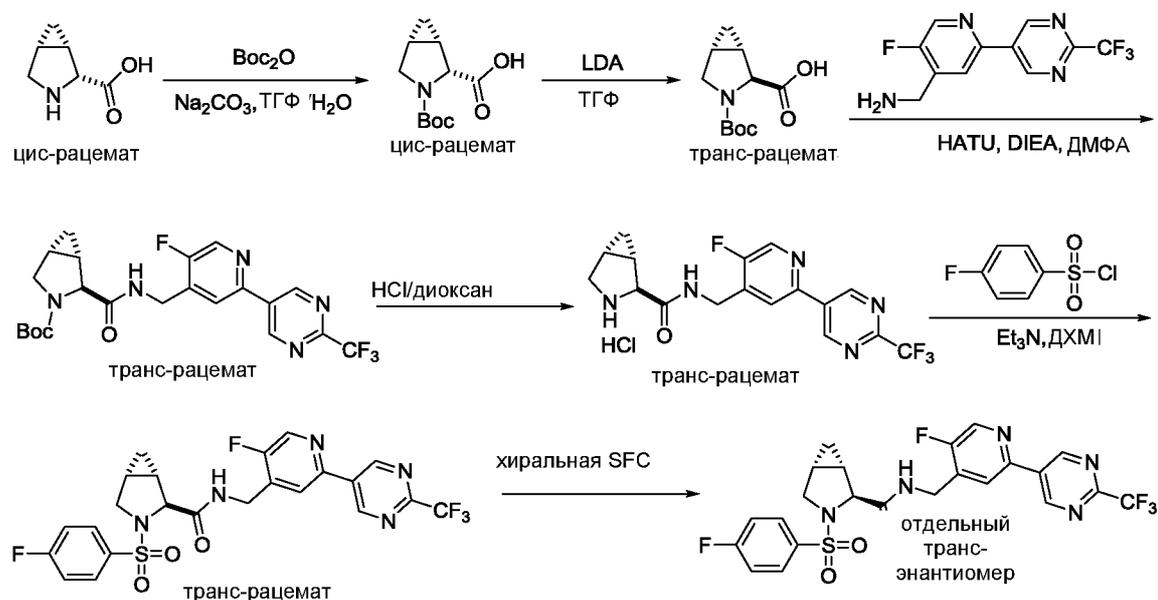


[0934] К раствору *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-фтор-2-[[5-фтор-2-[4-(пентафторсульфанил)фенил]-4-пиридил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (27,4 мг, 0,0504 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли соляную кислоту (4 моль/л) в 1,4-диоксане (0,3 мл). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и разводили

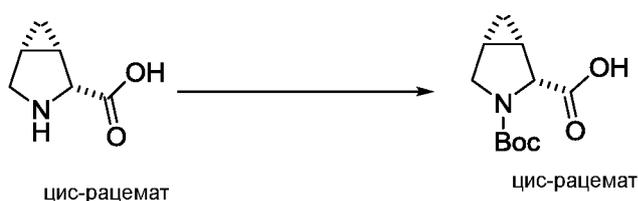
дихлорметаном (1,5 мл). Добавляли 4-фторбензолсульфонилхлорид (10,8 мг, 0,0555 ммоль) и триэтиламин (0,021 мл, 0,151 ммоль) и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ и водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Осадок очищали путем RP-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (23,3 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,03 (t,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,68 (d,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,25 (d,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 8,11 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,05 – 7,91 (m, 4H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 5,30 – 5,11 (m, 1H), 4,51 (d,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,23 (dd,  $J = 10,0, 7,1$  Гц, 1H), 3,79 – 3,55 (m, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,21 – 1,98 (m, 1H).

[0935] Пример 68: (1S,2S,5R)-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил)метил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид

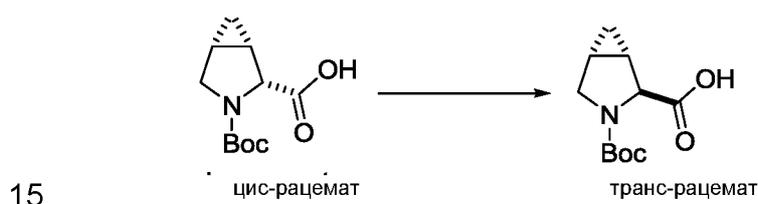


[0936] Этап 1: Получение 3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты



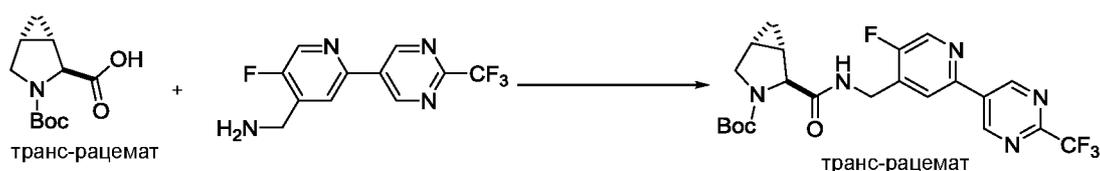
[0937]  $\text{Voc}_2\text{O}$  (10 г, 45,820 ммоль, 1,15 экв.) добавляли к раствору 3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты (5 г, 39,326 ммоль, 1,00 экв.), воды (100 мл) и натрия карбоната (11 г, 103,785 ммоль, 2,50 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили водой и промывали этилацетатом. Водный слой закисляли до pH 2 с помощью 1 М HCl и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества 7 г (78%). ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  228.

[0938] Этап 2: Получение 3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты (транс)



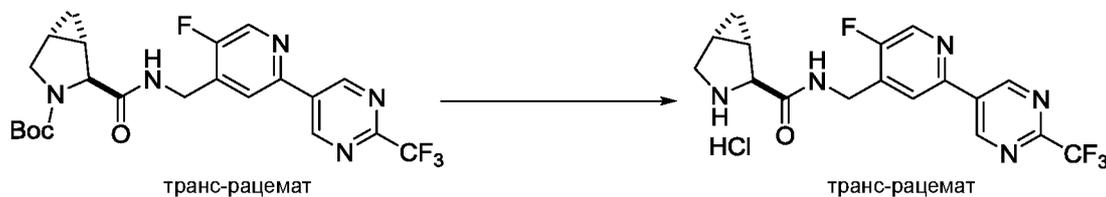
[0939] *n*-BuLi (2,5M) (9 мл, 95,54 ммоль, 1,50 экв.) по каплям добавляли к раствору бис(пропан-2-ил)амин (2,2 г, 21,74 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) в условиях встряхивания при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при температуре от -50 до -60°C. Затем по каплям добавляли раствор 3-[(трет-бутокси)карбонил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты (3,2 г, 14,081 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) при -60°C и полученную смесь встряхивали в течение 4 часов при 0°C. Реакцию гасили водой. Водный слой промывали этилацетатом и закисляли до pH 2 с помощью 1 М HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,5 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  228.

30 [0940] Этап 3: Получение трет-бутил-2-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилкарбамоил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (транс)



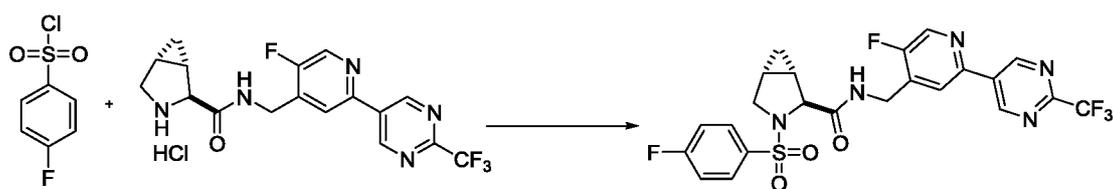
[0941] Порциями добавляли НАТУ (40 г, 105,20 ммоль, 1,20 экв.) во встряхиваемый раствор 3-[(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты (20 г, 88,00 ммоль, 1,00 экв.), [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина (24 г, 88,17 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (34 г, 263,07 ммоль, 3,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (150 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1), получая указанное в заголовке соединение (40 г) в виде белого твердого вещества (94%). ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 482.

[0942] Этап 4: Получение N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-аза-бицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид гидрохлорида (транс)



[0943] Раствор трет-бутил-(1S,5R)-2-[[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (40 г, 83,084 ммоль, 1,00 экв.) в насыщенном хлороводородом диоксане (500 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 36 г указанного в заголовке соединения в виде желтого неочищенного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 382.

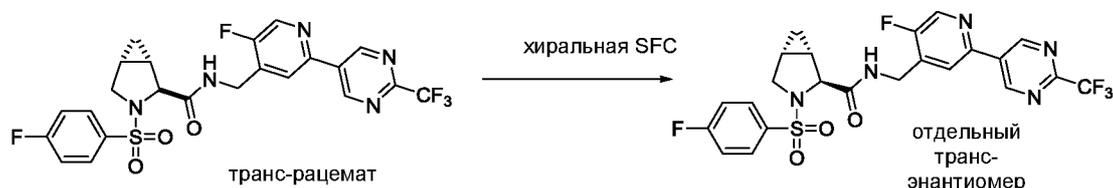
[0944] Этап 5: Получение N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-3-аза-бицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид (транс)



[0945] 4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (19 г, 97,631 ммоль, 1,20 экв.) в дихлорметане (300 мл) добавляли к раствору N-((5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид гидрохлорида (35 г, 83,78 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (42 г, 415,06 ммоль, 5,00 экв.) в 300 мл дихлорметана. Указанную смесь встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре, промывали с помощью 500 мл H<sub>2</sub>O, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество осаждали добавлением этилацетата. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Это приводило к образованию 24,9 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 540.

[0946] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,62 (s, 2H), 8,93 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 4,57 (dd, *J* = 16,6, 6,2 Гц, 1H), 4,45 (dd, *J* = 16,7, 5,7 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 1H), 1,58 (dt, *J* = 7,7, 3,8 Гц, 2H), 0,57 - 0,52 (m, 1H), -0,86 (q, *J* = 4,5 Гц, 1H).

[0947] Этап 6: Получение (1S,2S,5R)-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид

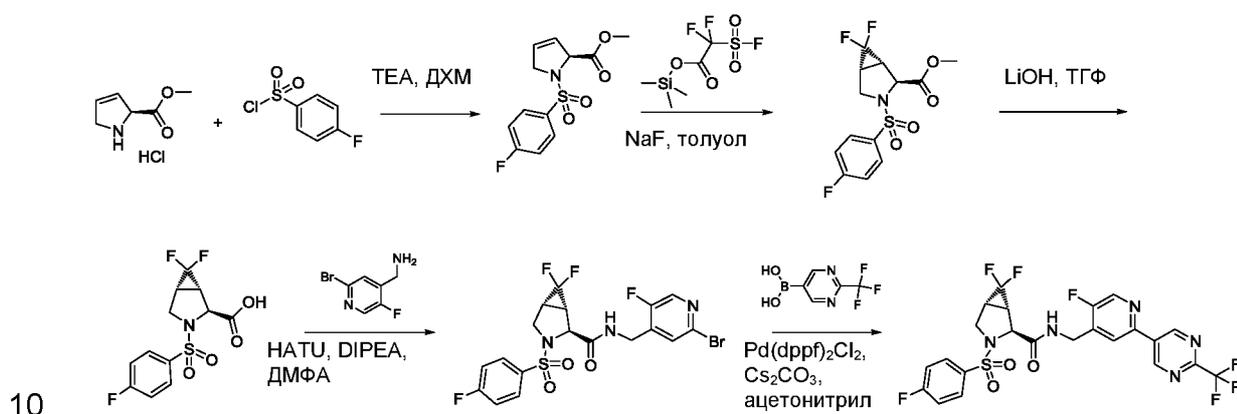


[0948] Хиральную очистку N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид (транс) проводили с помощью инструмента Waters - Thar 350 SFC. Используемой хиральной колонкой была Phenomenex Cellulose-4, упакованная частицами с размером 5 мкм. Очистку проводили в изократических условиях с помощью 70% диоксида углерода и 30% метанола, модифицированного 0,1%

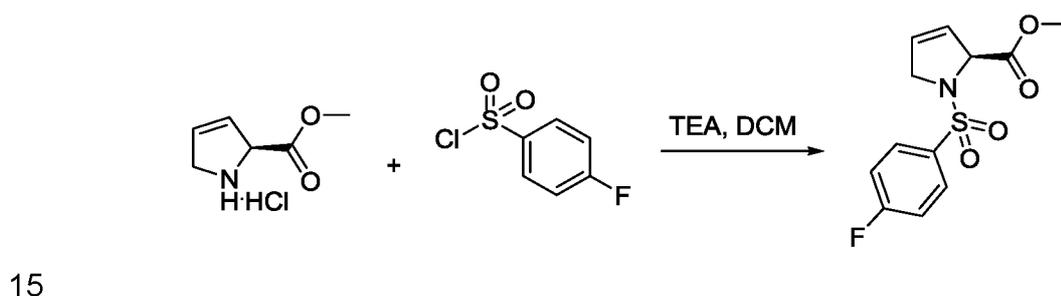
гидроксидом аммония. Общая скорость потока составляла 200 граммов в минуту с установкой регулятора обратного давления на 100 бар. Активный энантиомер был найден в третьем пике, который элюировался. 30 г рацемата давали указанный в заголовке отдельный энантиомер в виде белого твердого вещества (13,17 г).

5

[0949] Пример 71: (1S,2S,5R)-6,6-дифтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-((4-фторфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид



[0950] Этап 1: Получение (S)-метил 1-((4-фторфенил)сульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилата



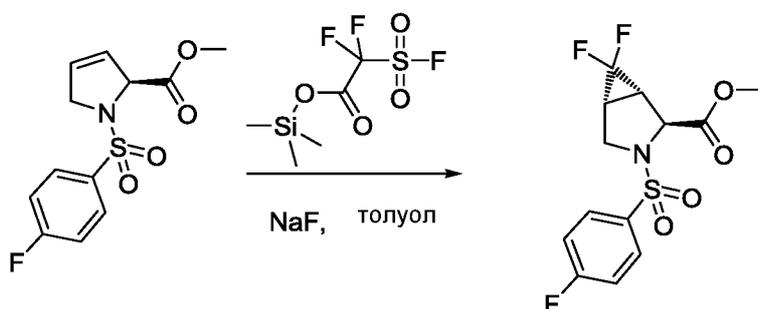
15

[0951] К раствору метил-(2S)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (250 мг, 1,53 ммоль) в дихлорметане (3,00 мл) при 0°C по каплям добавляли триэтиламин (1,06 мл, 7,64 ммоль) и 4-фторбензолсульфонилхлорид (607 мг, 3,05 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии (EtOAc/гептан, элюирование при 40% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение (292 мг, 67% выход).

20

[0952] MS-ESI:  $[M+H]^+$  285,9

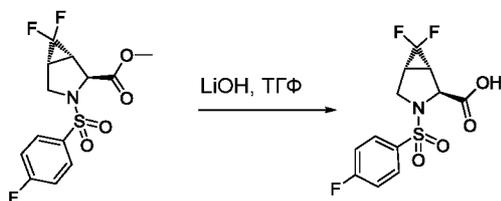
[0953] Этап 2: Получение (1S,2S,5R)-метил-6,6-дифтор-3-((4-фторфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилата



5 [0954] К раствору метил-(2S)-1-(4-фторфенил)сульфонил-2,5-дигидропиррол-2-карбоксилата (765 мг, 2,681 ммоль) в толуоле (0,54 мл, 5,02 ммоль) добавляли натрия фторид (34 мг, 0,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 минут, затем на 2 ч добавляли триметилсилил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (1,12 мл, 5,36 ммоль), затем встряхивали в течение еще 2 ч при 120°C. Реакцию гасили насыщенным раствором натрия карбоната и экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии (EtOAc/гептан, элюирование при 50% EtOAc), получая указанное в заголовке  
10 соединения (140 мг, выход 11,7%).

[0955] MS-ESI:  $[M+H]^+$  335,9

[0956] Этап 3: Получение (1S,2S,5R)-6,6-дифтор-3-((4-фторфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты

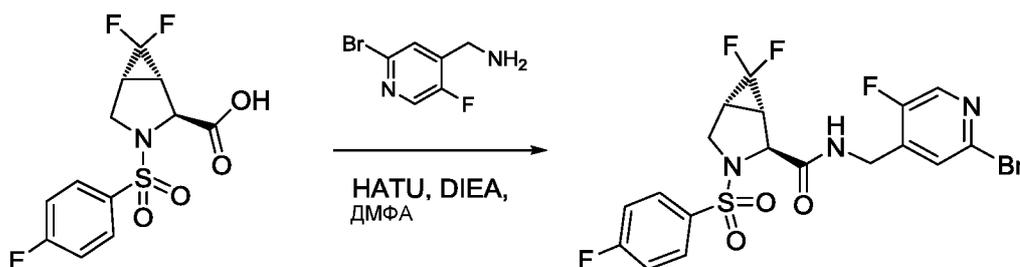


20

[0957] К раствору метил-(1R,4S,5S)-6,6-дифтор-3-(4-фторфенил)сульфонил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксилата (140 мг, 0,42 ммоль) в тетрагидрофуране (2,8 мл) и воде (2,8 мл) добавляли лития гидроксида гидрат (21,0 мг, 0,501 ммоль).  
25 Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ЖХМС показывала полное превращение в продукт. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора аммония хлорида, экстрагировали этилацетатом, и

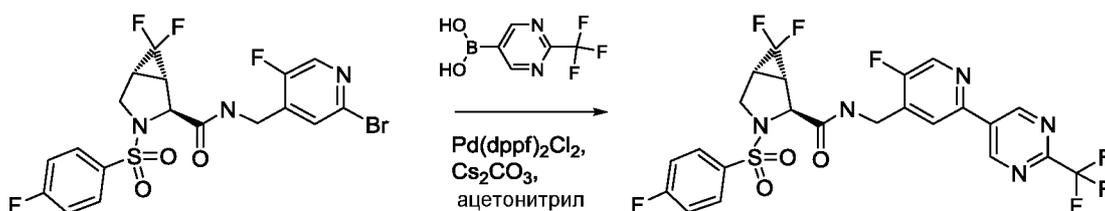
органический слой концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (134 мг, 100% выход) без дополнительной очистки. MS-ESI:  $[M+H]^+$  321,9.

[0958] Этап 4: Получение (1S,2S,5R)-N-((2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил)-6,6-дифтор-3-((4-фторфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид



[0959] К раствору (1R,4S,5S)-6,6-дифтор-3-(4-фторфенил)сульфонил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоновой кислоты (81 мг, 0,252 ммоль) и 2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанамина (58,6 мг, 0,278 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,088 мл, 0,504 ммоль) и HATU (117 мг, 0,303 ммоль). Затем реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя, получая указанное в заголовке соединение (128 мг, 100% выход) без дополнительной очистки. MS-ESI:  $[M+H]^+$  507,9.

[0960] Этап 5: Получение (1S,2S,5R)-6,6-дифтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-3-((4-фторфенил)сульфонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид



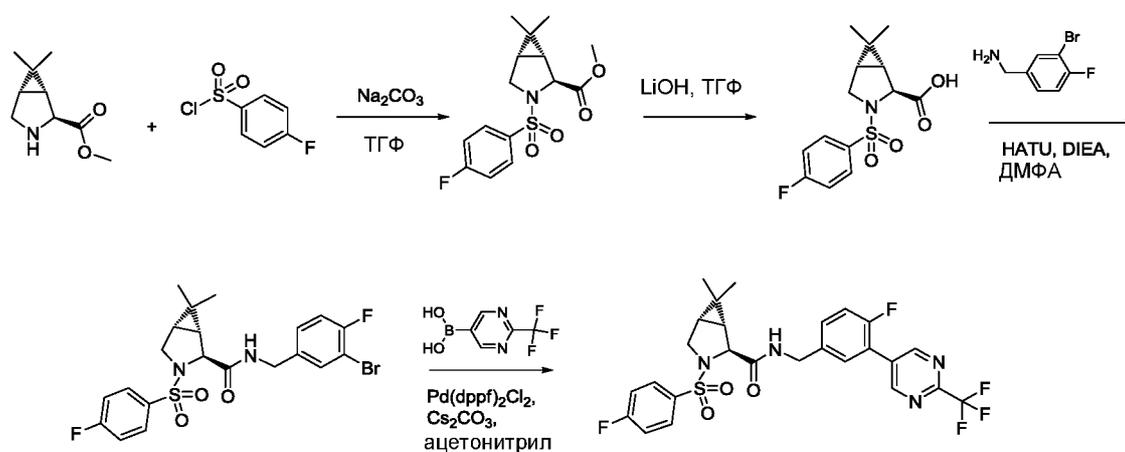
25

[0961] Раствор 2-(трифторметил) пиримидин-5-илборной кислоты (92 мг, 0,45 ммоль), (1R,4S,5S)-N-[(2-бром-5-фтор-4-пиридил)метил]-6,6-дифтор-3-(4-

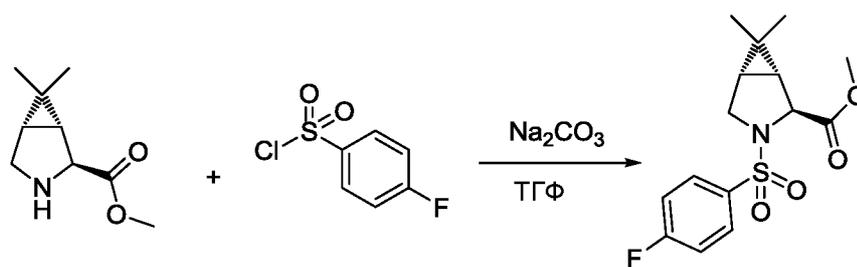
фторфенил)сульфонил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид (192 мг, 0,378 ммоль), цезия карбоната (246 мг, 0,756 ммоль) и продукта присоединения [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) дихлорметана (31,5 мг 0,0378 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали. Затем  
 5 реакцию смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакцию фильтровали через целит, концентрировали и очищали путем флеш-хроматографии (MeOH/ДХМ, элюирование при 8% MeOH). Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (62,7 мг, 27,7% выход). MS-ESI:  $[M+H]^+$  576,2.

[0962]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,61 – 9,57 (s, 2H), 9,13 – 9,05 (m, 1H),  
 10 8,81 – 8,77 (d,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,22 – 8,16 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 4,62 – 4,49 (m, 2H), 4,48 – 4,45 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 2H).

[0963] Пример 78: (1S,4S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-(2-  
 15 (трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид

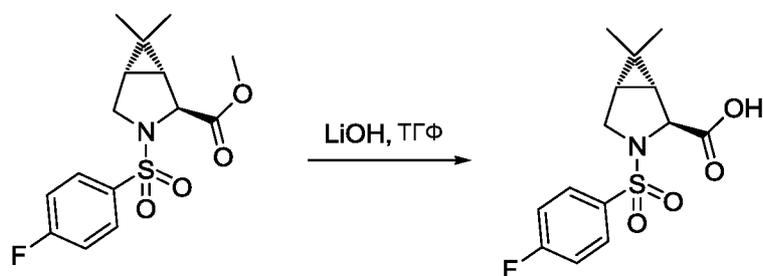


[0964] Этап 1: Получение (1R,2S,5S)-метил-3-(4-фторфенилсульфонил)-6,6-  
 20 диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилата



[0965] В сосуд, содержащий метил-(1S,4S,5R)-6,6-диметил-3-азабicyclo[3,1,0]гексан-4-карбоксилата гидрохлорид (390 мг, 1,90 ммоль) в тетрагидрофуране (3,8 мл) и 1,0 М раствор натрия карбоната в воде (4,74 мл, 4,74 ммоль) при 0°C добавляли 4-фторбензолсульфонилхлорид (442,8 мг, 2,28 ммоль). Затем реакционную смесь встряхивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, затем экстрагировали этилацетатом. Затем органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя. Неочищенный продукт очищали путем флеш-хроматографии (EtOAc/гептан), получая указанное в заголовке соединение (580 мг, 93,4% выход). MS-ESI:  $[M+H]^+$  328,0.

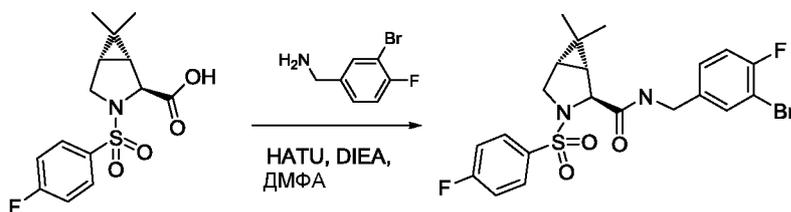
[0966] Этап 2: Получение (1R,2S,5S)-3-((4-фторфенил)сульфонил)-6,6-диметил-3-азабicyclo[3,1,0]гексан-2-карбоновой кислоты



[0967] К раствору метил-(1S,4S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-6,6-диметил-3-азабicyclo[3,1,0]гексан-4-карбоксилата (580 мг, 1,77 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл) и воде (12,0 мл) добавляли лития гидроксида гидрат (89,20 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ЖХМС показывала полное превращение в продукт. Реакционную смесь концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (555 мг, 100% выход) без дополнительной очистки.

[0968] MS-ESI:  $[M+H]^+$  313,9

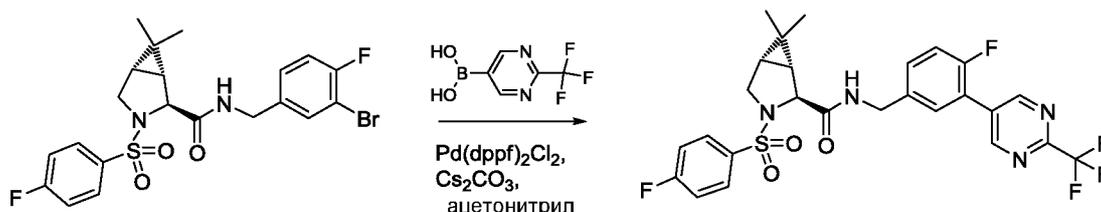
[0969] Этап 3: (1R,2S,5S)-N-(3-бром-4-фторбензил)-3-((4-фторфенил)сульфонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид



[0970] К раствору (1S,4S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоновой кислоты (97 мг, 0,31 ммоль) и 3-бром-4-фторбензиламина гидрохлорида (83,6 мг, 0,341 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,0810 мл, 0,464 ммоль) и HATU (144 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя, получая указанное в заголовке соединение (155 мг, 100% выход) без дополнительной очистки.

[0971] MS-ESI:  $[M+H]^+$  499,0.

15 [0972] Этап 4: (1R,2S,5S)-N-(4-фтор-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)бензил)-3-((4-фторфенил)сульфонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид



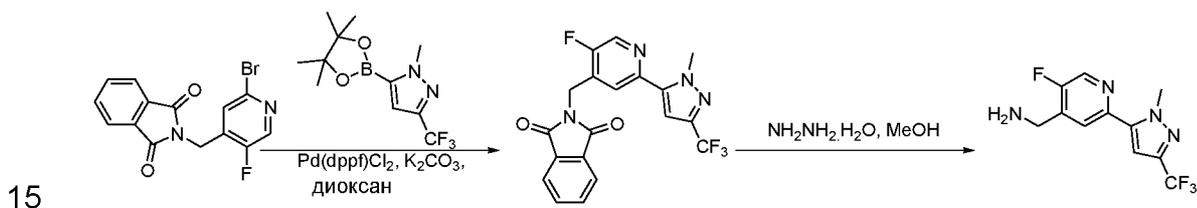
20 [0973] Раствор 2-(трифторметил)пиримидин-5-илборной кислоты (75 мг, 0,370 ммоль), (1S,4S,5R)-N-[(3-бром-4-фтор-фенил)метил]-3-(4-фторфенил)сульфонил-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид (154 мг, 0,3084 ммоль), цезия карбоната (201,0 мг, 0,617 ммоль) и продукта присоединения [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) к дихлорметану (26 мг, 0,031 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали. Затем реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакцию фильтровали через целит и неочищенный продукт очищали путем флеш-

хроматографии (MeOH/ДХМ). Затем конечный продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 17% выход). MS-ESI:  $[M+H]^+$  567,2

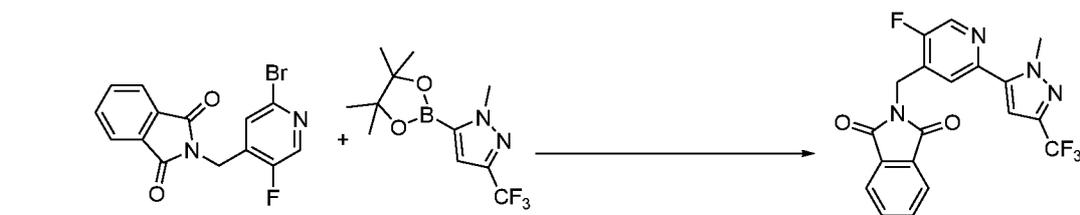
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,29 – 9,24 (d,  $J = 1,3$  Гц, 2H), 8,80 – 8,74 (m, 1H),  
 5 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 4,45  
 – 4,30 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (s, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 3,23 – 3,17 (m, 1H), 1,54 – 1,46  
 (m, 1H), 1,38 – 1,30 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 0,96 – 0,90 (s, 3H), 0,58 – 0,50 (s, 3H).

[0974] Процедуры синтеза, описанные ниже для получений 17-50 и  
 10 примеров 93, 94, 100, 102, 103, 104, 112, 114, 115, 122, 126, 129, 142, 157, 158,  
 применимы для примеров 89-158, перечисленных в таблице 2.

[0975] Получение 17: [5-фтор-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-4-ил]метанамин



[0976] Этап 1: Получение 2-([5-фтор-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



[0977] Смесь 2-[(2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (178 мг, 0,531 ммоль, 0,67 экв.), 1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (220 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 мг, 0,05 ммоль, 0,06 экв.), калия карбоната (220 мг, 1,59 ммоль, 1,99 экв.) и диоксана (10 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

(1/4), получая указанное в заголовке соединение (90 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+] = 405$ .

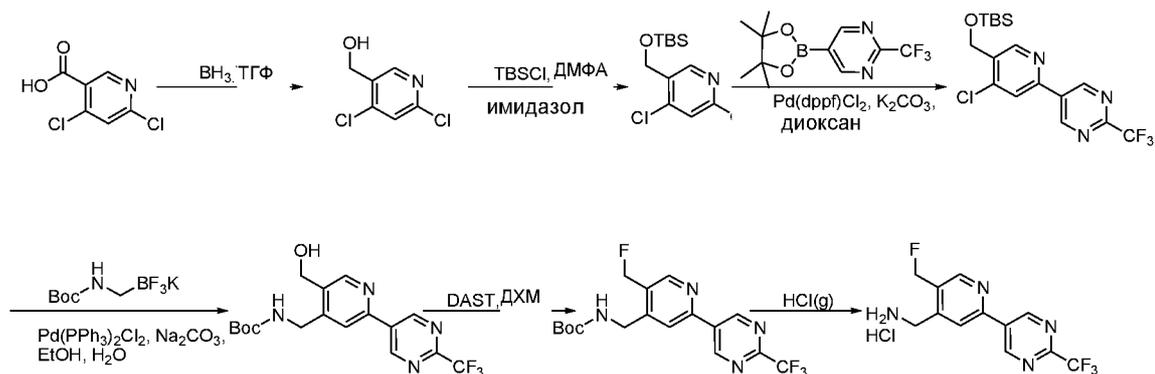
[0978] Этап 2: Получение [5-фтор-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина



[0979] Смесь 2-([5-фтор-2-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (90 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.), метанола (10 мл) и гидразина гидрата (111 мг, 80%) встряхивали в течение 12 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+] = 275$ .

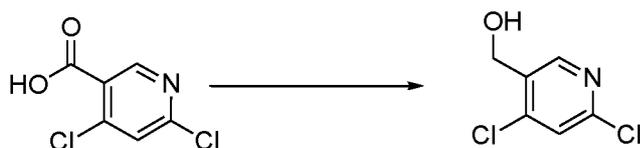
15

[0980] Получение 18: [5-(фторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорид



20

[0981] Этап 1: Получение (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола

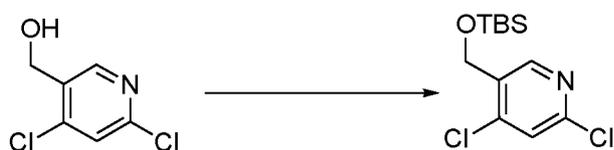


[0982] ВН<sub>3</sub>.ТГФ (603 мл, 6,30 моль, 31,34 экв.) добавляли по каплям в смесь 4,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (38,6 г, 201,04 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофурана (500 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили с помощью 1 М раствора натрия бикарбоната, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (24,7 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

5

10 ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 178.

[0983] Этап 2: Получение 5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-2,4-дихлорпиридина



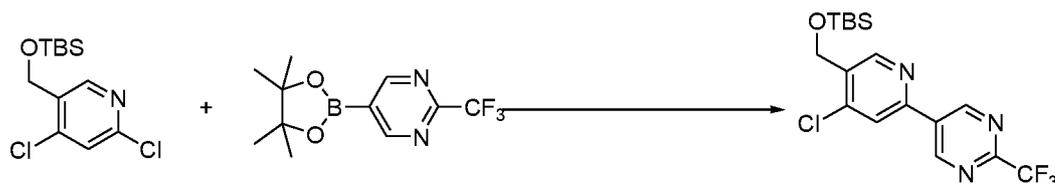
15

[0984] Смесь (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (5 г, 28,08 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (25 мл) и 1*H*-имидазола (5,73 г, 84,16 ммоль, 2,99 экв.), трет-бутил(хлор)диметилсилана (6,36 г, 42,19 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный <sup>диоксан</sup>раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (8,2 г, 98,8%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 292.

20

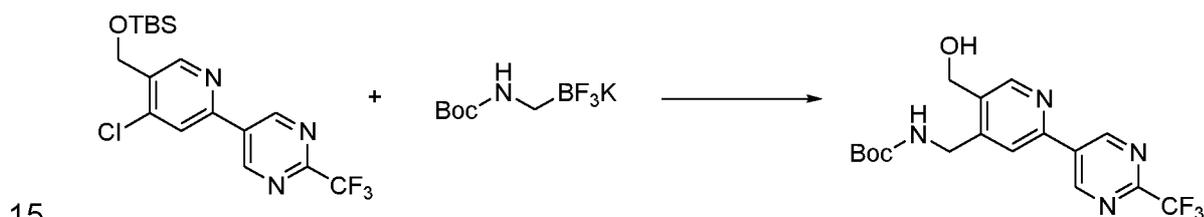
25

[0985] Этап 3: Получение 5-(5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-4-хлорпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина



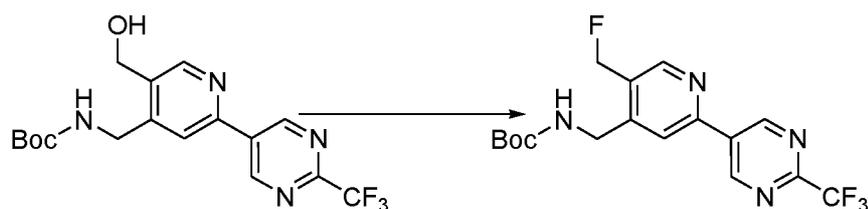
[0986] Смесь 5-[[трет-бутилдиметилсилил]оксиметил]-2,4-дихлорпиридина (2 г, 6,843 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,25 г, 8,21 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (500 мг, 0,68 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (2,84 г, 20,549 ммоль, 3,00 экв.), диоксана (80 мл) и воды (8 мл) встряхивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролевым эфиром (1/2), получая 10 указанное в заголовке соединение (1,3 г, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 404.

[0987] Этап 4: Получение трет-бутил-N-[[5-(гидроксиметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



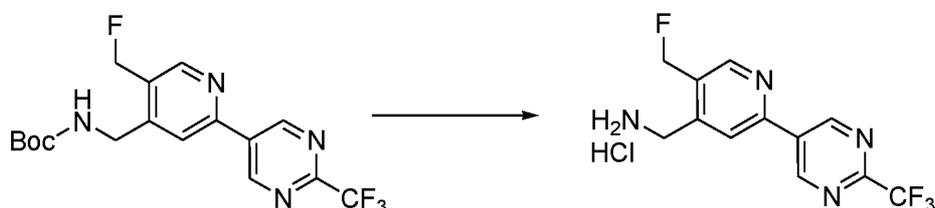
[0988] Смесь 5-(5-[[трет-бутилдиметилсилил]оксиметил]-4-хлорпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[[трифтор-лямбда-4-боранил]метил]карбамата (441 мг, 1,86 ммоль, 1,50 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (84 мг, 0,37 ммоль, 0,30 экв.), Sphos (305 мг, 0,74 ммоль, 0,60 экв.), натрия карбоната (395 мг, 3,72 ммоль, 3,01 экв.), этанола (15 мл) и воды (3 мл) встряхивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным 25 сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролевого эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (313 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 385.

30 [0989] Этап 5: Получение трет-бутил-N-[[5-(фторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



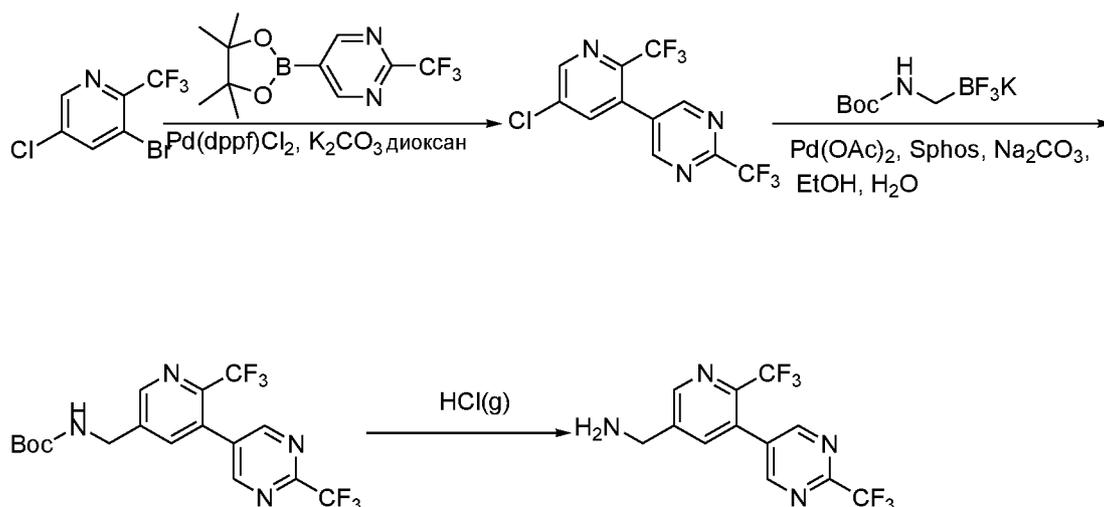
- [0990] DAST (84 мг, 0,52 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в смесь трет-бутил-N-[[5-(гидроксиметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметана (5 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили 1 М раствором натрия бикарбоната, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.
- 10 Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (73 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 387.

- [0991] Этап 6: Получение [5-(фторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида
- 15

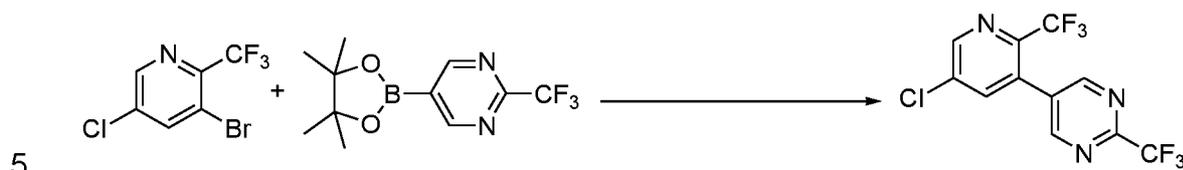


- [0992] Смесь трет-бутил-N-[[5-(фторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (73 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl (газ) в диоксане (20 мл) встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (50 мг, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 287.
- 20

- [0993] Получение 19: [6-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метанамина гидрохлорид
- 25



[0994] Этап 1: Получение 5-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2-(трифторметил)пиримидина

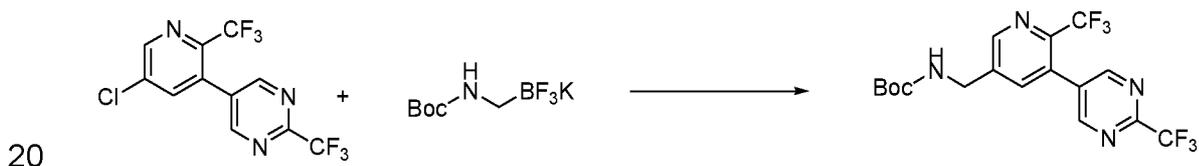


[0995] Смесь 3-бром-5-хлор-2-(трифторметил)пиридина (300 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (348 мг, 1,27 ммоль, 1,10 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (84 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (478 мг, 3,45 ммоль, 3,00 экв.) и диоксана (8 мл) встряхивали в течение 3 ч при 70°C в атмосфере азота. Осадок растворяли в этилацетате, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (285 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 328.

10

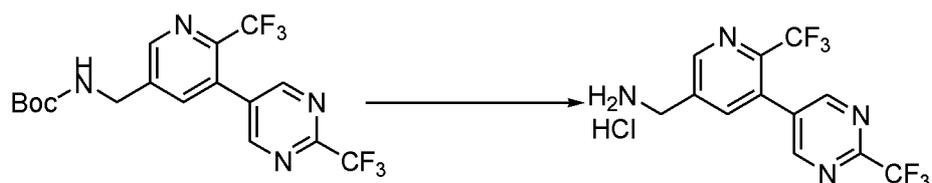
15

[0996] Этап 2: Получение трет-бутил-N-[[6-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метил]карбамата



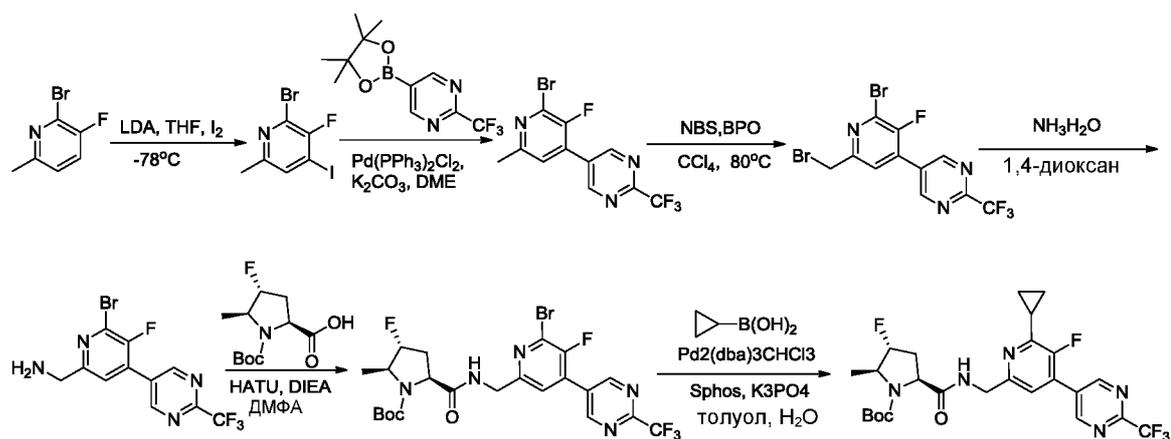
[0997] Смесь 5-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (260 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[(трифтор-лямбда-4-боранил)метил]карбамата (375 мг, 1,58 ммоль, 1,99 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.), SPhos (162 мг, 0,39 ммоль, 0,49 экв.), натрия карбоната (252 мг, 2,37 ммоль, 2,99 экв.), этанола (10 мл) и воды (1 мл) встряхивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (130 мг, 39%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 423.

[0998] Этап 3: Получение [6-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метанамина гидрохлорида



[0999] Смесь трет-бутил-N-[[6-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метил]карбамата (130 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), 4 н раствора HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (90 мг, 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 323.

[01000]Получение 20: трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-циклопропил-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



[01001] Этап 1: Получение 2-бром-3-фтор-4-йод-6-метилпиридина

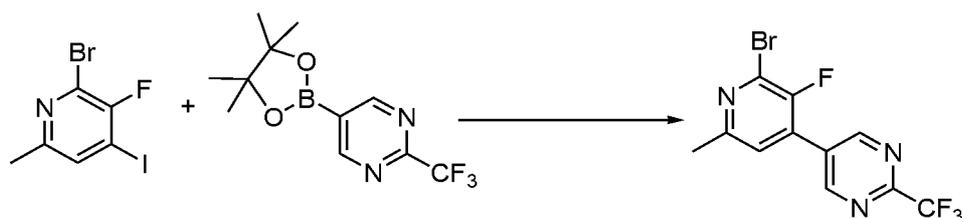


5

[01002] *n*-BuLi (50,5 мл, 1 М в гексан, 1,20 экв.) добавляли по каплям во встряхиваемый раствор *i*-Pr<sub>2</sub>NH (6,37 г, 62,95 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при -78°C. К нему по каплям добавляли раствор 2-бром-3-фтор-6-метилпиридина (8 г, 42,10 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C. Полученному раствору позволяли прореагировать в течение еще 1 ч при -78°C. В указанную смесь по каплям добавляли раствор I<sub>2</sub> (16 г, 63,04 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C. Полученному раствору позволяли прореагировать в течение еще 30 минут при -78°C. Затем реакцию гасили насыщенным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (12 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 316.

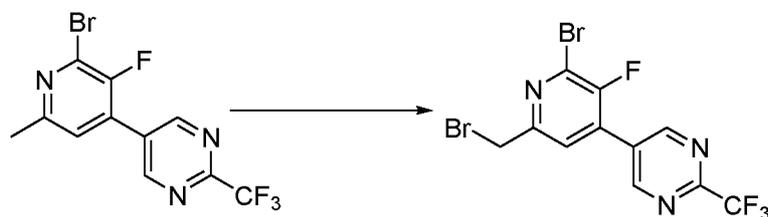
20

[01003] Этап 2: Получение 5-(2-бром-3-фтор-6-метилпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина



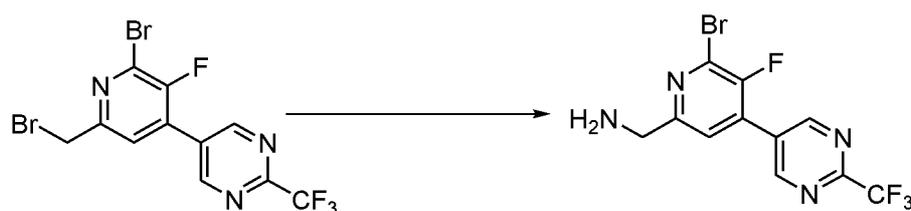
[01004] Смесь 2-бром-3-фтор-4-йод-6-метилпиридина (3 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,87 г, 10,47 ммоль, 1,10 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (668 мг, 0,95 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (2,63 г, 19,03 ммоль, 2,00 экв.), этиленгликоля диметилового эфира (100 мл) и воды (5 мл) встряхивали в течение ночи при 50°C. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (1 г, 31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 336.

[01005] Этап 3: Получение 5-[2-бром-6-(бромметил)-3-фторпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



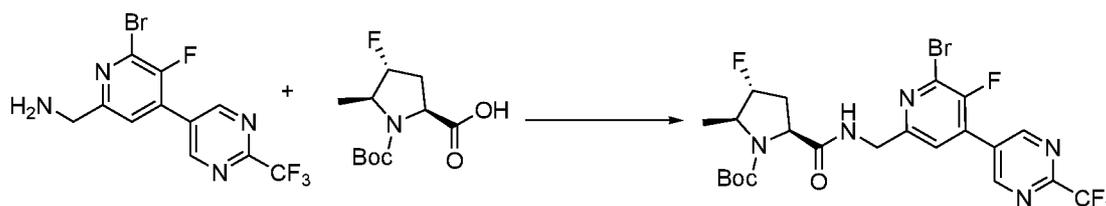
[01006] Смесь 5-(2-бром-3-фтор-6-метилпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (800 мг, 2,38 ммоль, 1,00 экв.), CCl<sub>4</sub> (30 мл), ВРО (57 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) и NBS (425 мг, 2,38 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 24 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (500 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 416.

[01007] Этап 4: Получение [6-бром-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина



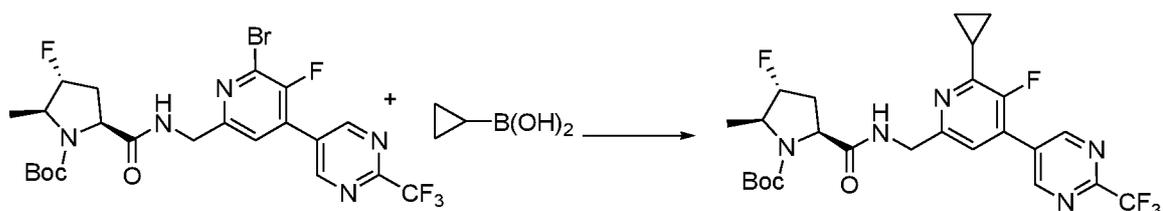
5 [01008] Смесь 5-[2-бром-6-(бромметил)-3-фторпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксана (10 мл) и аммиака (3 мл, 40%) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (280 мг, 66%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 351.

10 [01009] Этап 5: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-бром-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



15 [01010] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (182 мг, 0,73 ммоль, 1,00 экв.), HATU (338 мг, 0,88 ммоль, 1,20 экв.), *N,N*-диметилформамида (10 мл), DIEA (286 мг, 2,21 ммоль, 3,00 экв.) и [6-бром-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина (240 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 1 ч при  
20 комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 70%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]  
25 512.

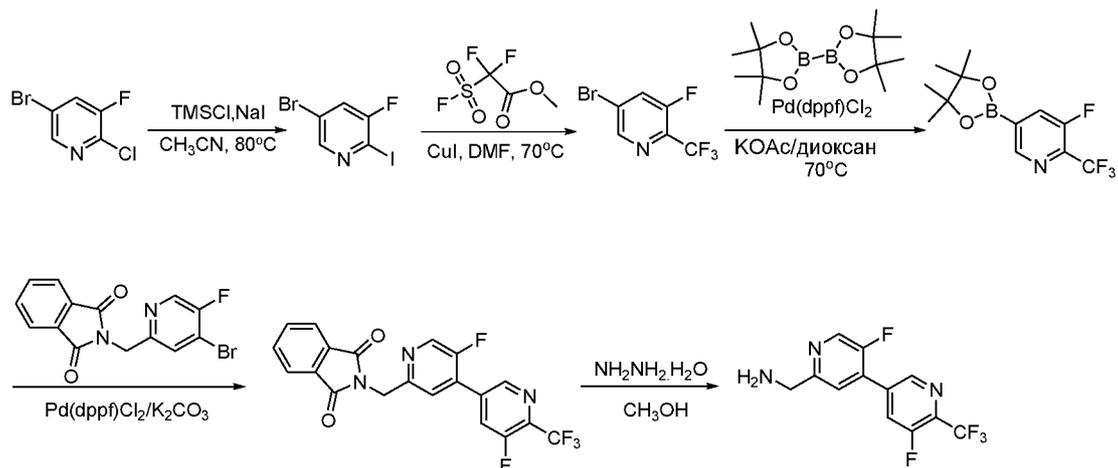
[01011] Этап 6: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-циклопропил-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



[01012] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[6-бром-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (290 мг, 3,37 ммоль, 10,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (70 мг, 0,06 ммоль, 0,20 экв.), SPhos (70 мг, 0,17 ммоль, 0,50 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 мг, 1,03 ммоль, 3,00 экв.), толуола (5 мл) и воды (0,5 мл) встряхивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 542.

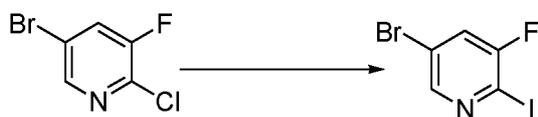
15

[01013] Получение 21: [5-фтор-4-[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-ил]метанамином



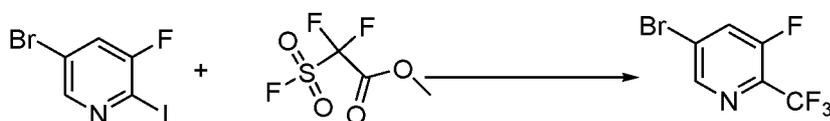
20

[01014] Этап 1: Получение 5-бром-3-фтор-2-йодпиридина



[01015] Смесь 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина (10 г, 47,52 ммоль, 1,00 экв.), NaI (21,5 г, 143,43 ммоль, 3,00 экв.), CH<sub>3</sub>CN (100 мл) и хлортриметилсилана (5 г, 46,02 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 10%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 302.

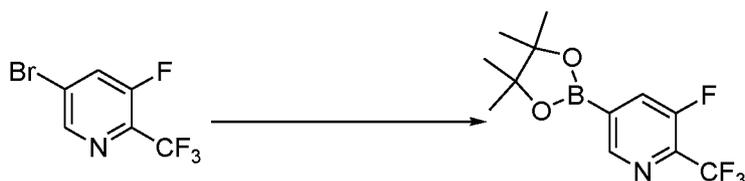
10 [01016] Этап 2: Получение 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина



[01017] Смесь 5-бром-3-фтор-2-йодпиридина (1,5 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (6,6 г, 34,35 ммоль, 7,00 экв.), CuI (6,6 г, 34,65 ммоль, 7,00 экв.) и *N,N*-диметилформамида (100 мл) встряхивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1 г, 82%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 244.

15  
20

[01018] Этап 3: Получение 3-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



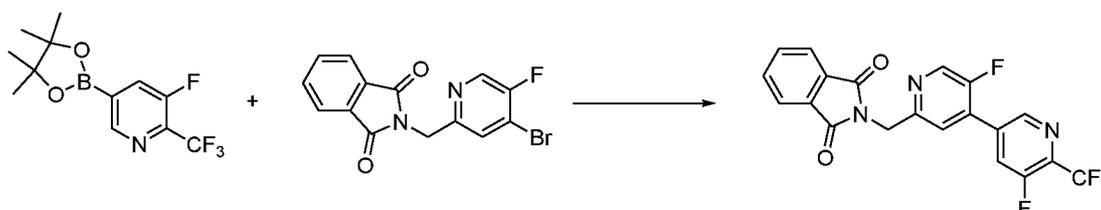
25

[01019] Смесь 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина (2 г, 8,19 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,1 г, 8,27 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (600 мг, 0,82 ммоль, 0,10 экв.), KOAc (2,41 г, 24,55 ммоль, 3,00 экв.) и диоксана (120 мл) встряхивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над

30

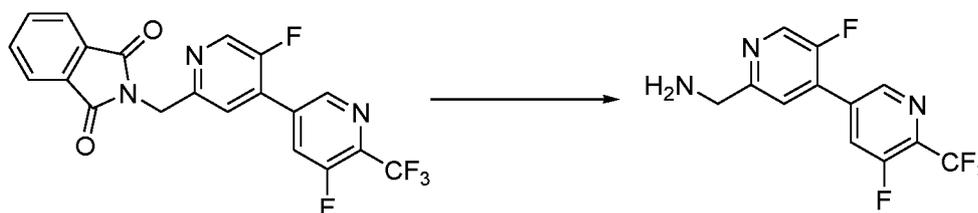
безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,1 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  292.

- 5 [01020]Этап 4: Получение 2-([5-фтор-4-[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона



- 10 [01021]Смесь 3-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,8 г, 6,18 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (301 мг, 0,41 ммоль, 0,20 экв.), 2-([4-бром-5-фторпиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (688 мг, 2,05 ммоль, 1,00 экв.), калия карбоната (852 мг, 6,16 ммоль, 3,00 экв.) и диоксана (50 мл) встряхивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:2), получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  420.
- 15

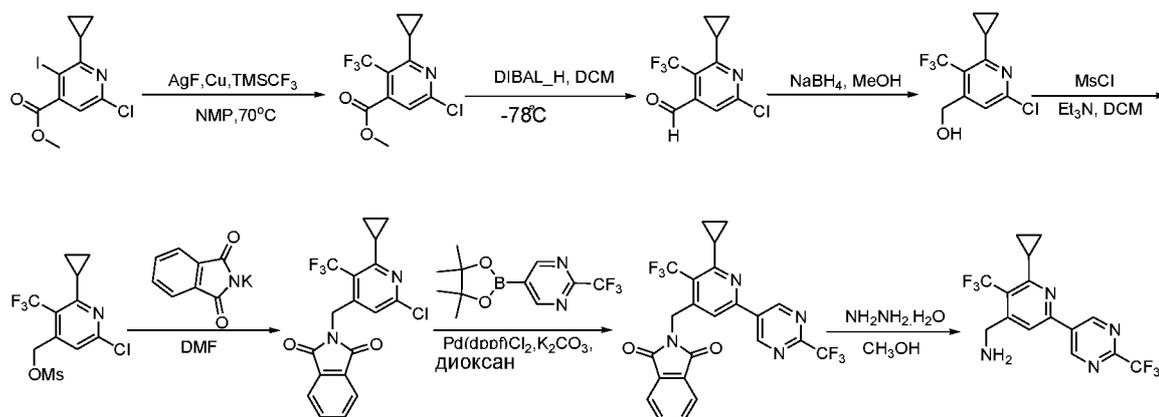
- 20 [01022]Этап 5: Получение [5-фтор-4-[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-ил]метанамина



- 25 [01023]Смесь 2-([5-фтор-4-[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (350 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.), метанола (5 мл) и гидразина гидрата (80%) (1 мл) встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли водой. Значение pH раствора доводили до 2 с помощью

концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Значение pH водного раствора довели до 8 насыщенным раствором натрия бикарбоната. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (210 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 290.

[01024]Получение 22: [2-циклопропил-3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамиин



10

[01025]Этап 1: Получение метил-6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата



15

[01026]Смесь AgF (673 мг, 5,30 ммоль, 1,99 экв.), NMP (15 мл), триметил(трифторметил)силана (758 мг, 5,33 ммоль, 1,99 экв.), Cu (171 мг, 2,69 ммоль, 1,00 экв.) и метил-6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-карбоксилата (900 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре и 4 ч при 70°C. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/8), получая указанное в заголовке соединение (702 мг, 94%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 280.

25

[01027]Этап 2: Получение 6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-карбальдегида



5

[01028]DIBAL-H (5 мл, 1 М в гексанс, 4,66 экв.) добавляли по каплям в раствор метил-6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (300 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (35 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 2 часов при  $-78^{\circ}\text{C}$ , гасили метанолом и водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (280 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  250.

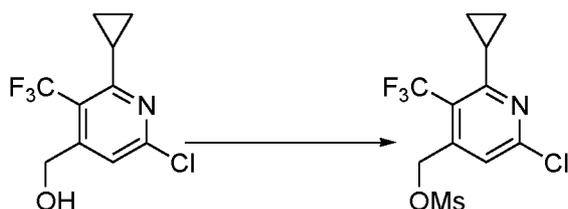
15 [01029]Этап 3: Получение [6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола



20 [01030] $\text{NaBH}_4$  (50 мг, 1,32 ммоль, 0,50 экв.) добавляли частями в раствор 6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-карбальдегида (650 мг, 2,60 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (30 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После встряхивания в течение 1 ч при  $0^{\circ}\text{C}$  реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (340 мг, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  252.

25

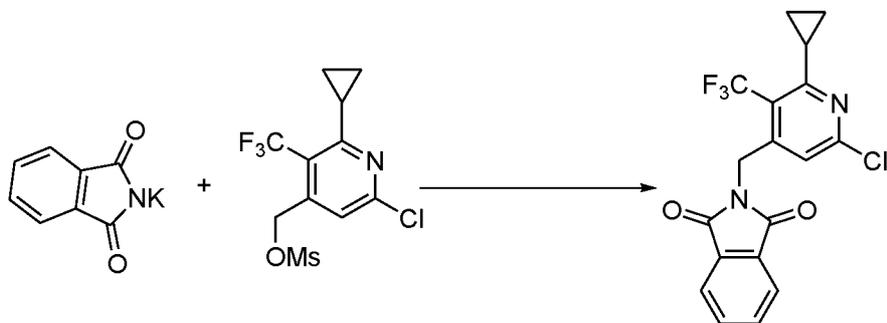
[01031] Этап 4: Получение [6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метилметансульфоната



5 [01032] Метансульфонилхлорид (185 мг, 1,61 ммоль, 1,19 экв.) добавляли по каплям в раствор [6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола (340 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметана (15 мл) и триэтиламина (410 мг, 4,05 ммоль, 2,99 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0°C. Затем реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (320 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 330.

10

15 [01033] Этап 5: Получение 2-[[6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона

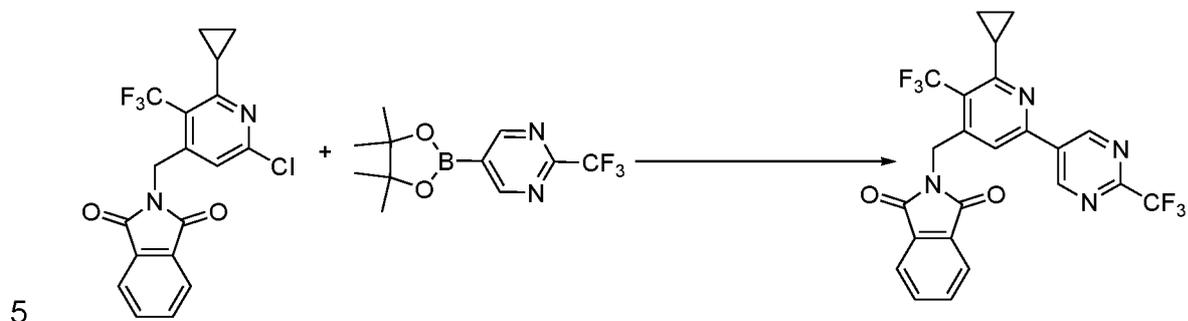


[01034] Смесь [6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метилметансульфоната (400 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и калия 1,3-диоксоизоиндолин-2-ида (337 мг, 1,81 ммоль, 1,49 экв.) в ДМФА (15 мл) встряхивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (515 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 381.

20

25

[01035] Этап 6: Получение 2-[[2-циклопропил-3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона

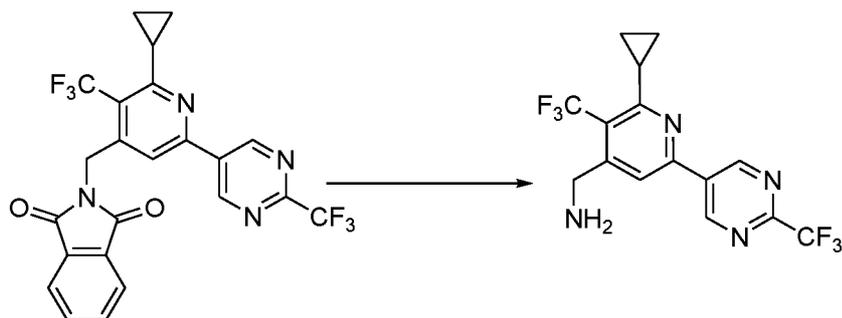


[01036] Смесь 2-[[6-хлор-2-циклопропил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (490 мг, 1,28 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (530 мг, 1,93 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (105 мг, 0,14 ммоль, 0,11 экв.), калия карбоната (534 мг, 3,86 ммоль, 3,00 экв.) и 1,4-диоксана (10 мл) встряхивали в течение 2 часов при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/3), получая указанное в заголовке соединение (632 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 493.

10

15

[01037] Этап 7: Получение [2-циклопропил-3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина

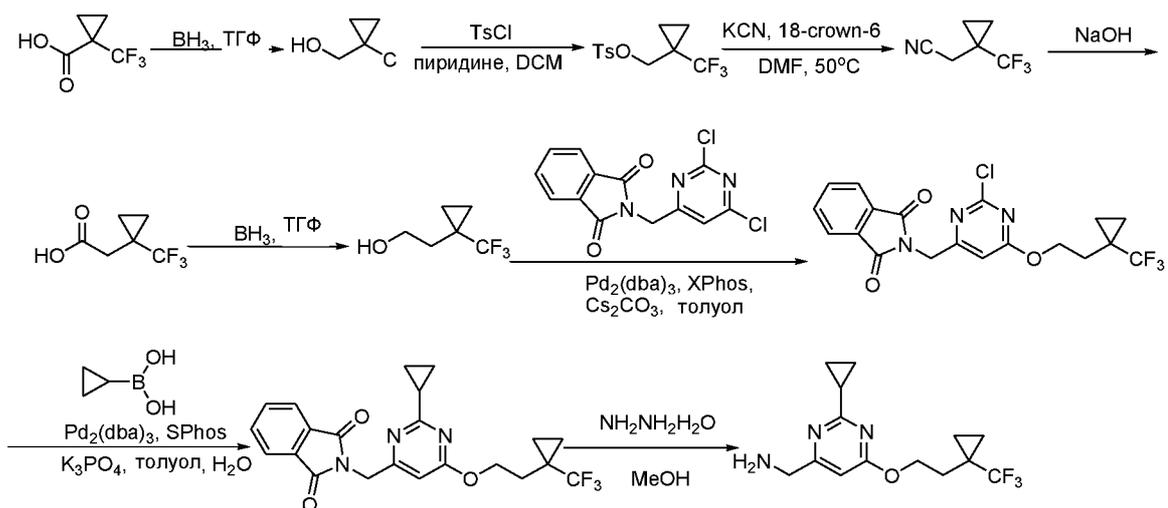


20

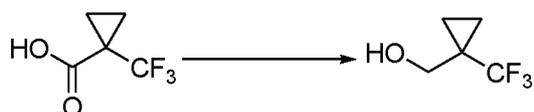
[01038] Смесь 2-[[2-циклопропил-3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (293 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.), гидразина гидрата (4 мл, 80%) и метанола (20 мл) встряхивали в течение 4 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под

вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (186 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  363.

5 [01039]Получение 23: (2-циклопропил-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метанами́н



10 [01040]Этап 1: Получение [1-(трифторметил)циклопропил]метанола



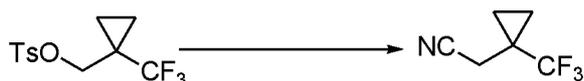
[01041]Смесь 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 19,47 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (30 мл),  $BH_3 \cdot THF$  (31,2 мл, 1 М в THF, 1,60 экв.) встряхивали в течение 12 ч при  $40^\circ C$  в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным  $NH_4Cl$  и твердое вещество отфильтровывали. Жидкость экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,6 г, 95%) в виде бесцветного масла. GCMS  $[m/z]$  140.

[01042]Этап 2: Получение [1-(трифторметил)циклопропил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната



[01043] Смесь [1-(трифторметил)циклопропил]метанола (2,6 г, 18,56 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметана (30 мл), ТЭА (5,63 г, 55,64 ммоль, 3,00 экв.), 4-диметиламинопиридина (227 мг, 1,86 ммоль, 0,10 экв.) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (4,26 г, 22,36 ммоль, 1,20 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира, получая указанное в заголовке соединение (3,8 г, 70%) в виде бесцветного масла. GCMS [m/z] 294.

[01044] Этап 3: Получение 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила

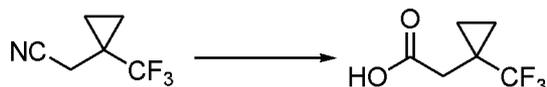


15

[01045] Смесь [1-(трифторметил)циклопропил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (3,8 г, 12,91 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (50 мл), 18-кроун-6 (5,12 г, 19,37 ммоль, 1,50 экв.) и KCN (1,26 г, 19,35 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 48 ч при 55°C на масляной бане. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,0 г, 95%) в виде светло-желтого масла. GCMS [m/z] 149.

25

[01046] Этап 4: Получение 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты



30

[01047] Смесь 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетонитрила (2,0 г, 13,41 ммоль, 1,00 экв.), этанола (100 мл), воды (10 мл) и натрия гидроксида (11,0 г, 275,02 ммоль, 20,51 экв.) встряхивали в течение 12 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в воде. Значение pH довели до 4 с

помощью гидрохлорида (1 н). Указанную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,1 г, 49%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M-H<sup>+</sup>] 167.

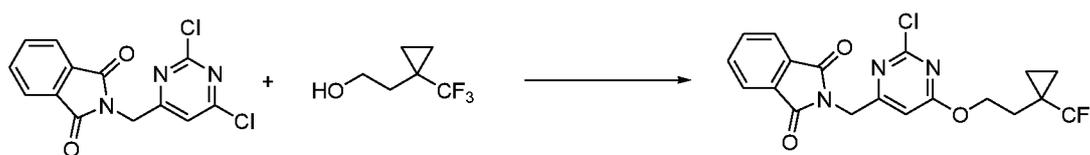
5

[01048] Этап 5: Получение 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этан-1-ола



[01049] NH<sub>3</sub>. ТГФ (13 мл, 1 М в ТГФ, 2,00 экв.) добавляли по каплям в смесь 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты (1,1 г, 6,54 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофурана (15 мл) при 0°C в атмосфере азота. После встряхивания в течение 12 ч при 40°C на масляной бане реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Твердое вещество отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,1 г, неочищенное) в виде бесцветного масла.

[01050] Этап 6: Получение 2-[(2-хлор-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона

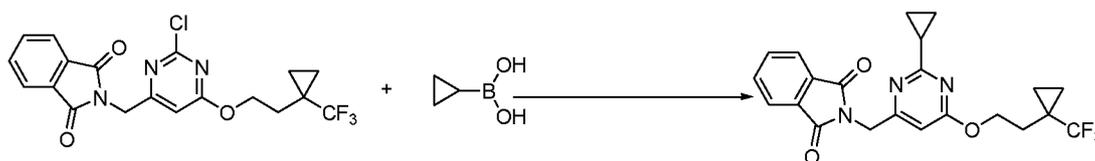


[01051] Смесь 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этан-1-ола (890 мг, 5,77 ммоль, 1,00 экв.), 2-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,78 г, 5,78 ммоль, 1,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (598 мг, 0,58 ммоль, 0,10 экв.), XantPhos (1,003 г, 1,73 ммоль, 0,30 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,652 г, 17,38 ммоль, 3,00 экв.) и толуола (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при 50°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного

30

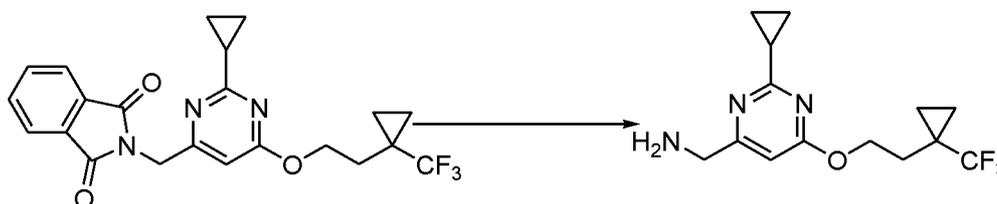
в заголовке соединения (900 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 426.

[01052]Этап 7: Получение 2-[(2-циклопропил-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



[01053]Смесь 2-[(2-хлор-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (850 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (1,715 г, 19,97 ммоль, 10,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (319 мг, 0,31 ммоль, 0,15 экв.), SPhos (316 мг, 0,77 ммоль, 0,39 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (981 мг, 4,62 ммоль, 2,32 экв.), толуола (20 мл) и воды (2 мл) встряхивали в течение 12 ч при 100°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали, растворяли в этилацетате, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира, получая указанное в заголовке соединение (700 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 432.

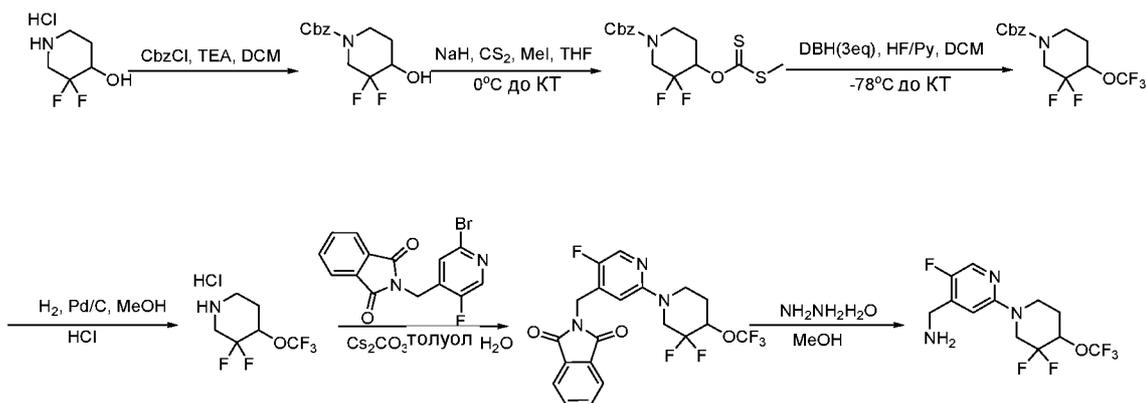
[01054]Этап 8: Получение (2-циклопропил-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метанамина



[01055]Смесь 2-[(2-циклопропил-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (700 мг, 1,62 ммоль, 1,00 экв.), метанола (20 мл), гидразина гидрата (1,22 г, 80%) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в

этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (550 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 302.

5 [01056]Получение 24: [2-[3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил]-5-фторпиперидин-4-ил]метанамин



10 [01057]Этап 1: Получение бензил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



[01058] Cbz-Cl (1,087 г, 6,37 ммоль, 1,11 экв.) добавляли по каплям в смесь 3,3-дифторпиперидин-4-ола гидрохлорида (1 г, 5,76 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) и ТЭА (2,358 г, 23,30 ммоль, 4,05 экв.) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок разводили насыщенным раствором натрия бикарбоната, экстрагировали этилацетатом, промывали н. толуоленным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (5/1), получая указанное в заголовке соединение (1,55 г, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 272.

25 [01059]Этап 2: Получение 3,3-дифтор-4-[[[метилсульфанил)метантиоил]окси]пиперидин-1-карбоксилата



Натрия гидрид (458 мг, 60% в минеральном масле, 3,34 экв.) добавляли  
 5 несколькими партиями в раствор бензил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-  
 карбоксилата (1,55 г, 5,71 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C в  
 атмосфере азота. Через 30 минут по каплям добавляли углерода дисульфид (1,4  
 мл, 23,19 ммоль, 4,05 экв.) при 0°C и реакционную смесь встряхивали в течение 30  
 минут. Затем по каплям добавляли MeI (1,625 г, 11,45 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C.  
 10 Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре,  
 разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом,  
 сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.  
 Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном, получая  
 указанное в заголовке соединение (2 г, 97%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]  
 362.

15

[01060] Этап 3: Получение бензил-3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-  
 1-карбоксилата



20 [01061] HF-пиперидин (21 мл, 70%) добавляли по каплям в смесь 1,3-дибром-  
 5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (7,915 г, 27,68 ммоль, 4,00 экв.) в  
 дихлорметане (100 мл) при -78°C в атмосфере азота. Раствор бензил-3,3-дифтор-  
 4-[[[(метилсульфанил)метантиоил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,92  
 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли по каплям при -78°C. После  
 25 встряхивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакцию гасили  
 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Твердое вещество отфильтровывали  
 и раствор экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым  
 раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под  
 вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя  
 30 дихлорметаном/петролейным эфиром (1/1), получая указанное в заголовке  
 соединение (1,3 г, 55%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 340.

[01062] Этап 4: Получение 3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидина гидрохлорида



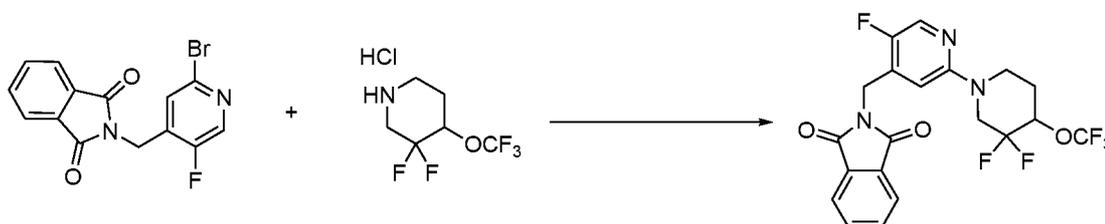
5

[01063] Смесь бензил-3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,83 ммоль, 1,00 экв.), метанола (50 мл), палладия на углеводе (50 мг, 10%) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и раствор переливали в 4 н HCl в диоксане и концентрировали под вакуумом. Осадок промывали петролейным эфиром/этилацетатом (50/1) и высушивали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (970 мг, неочищенное) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 206.

10

15

[01064] Этап 5: Получение 2-[(2-[3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил]-5-фторпиридин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



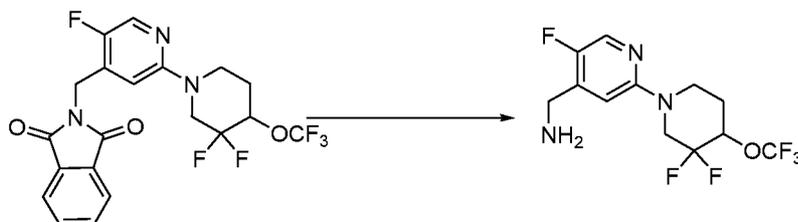
20

[01065] Смесь 2-[(2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,038 г, 3,10 ммоль, 1,50 экв.), 3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидина гидрохлорида (500 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (214 мг, 0,21 ммоль, 0,10 экв.), SPhos (170 мг, 0,41 ммоль, 0,20 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,02 г, 6,20 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (10 мл)/воде (1 мл) встряхивали в течение 12 ч при 95°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (2/1),

25

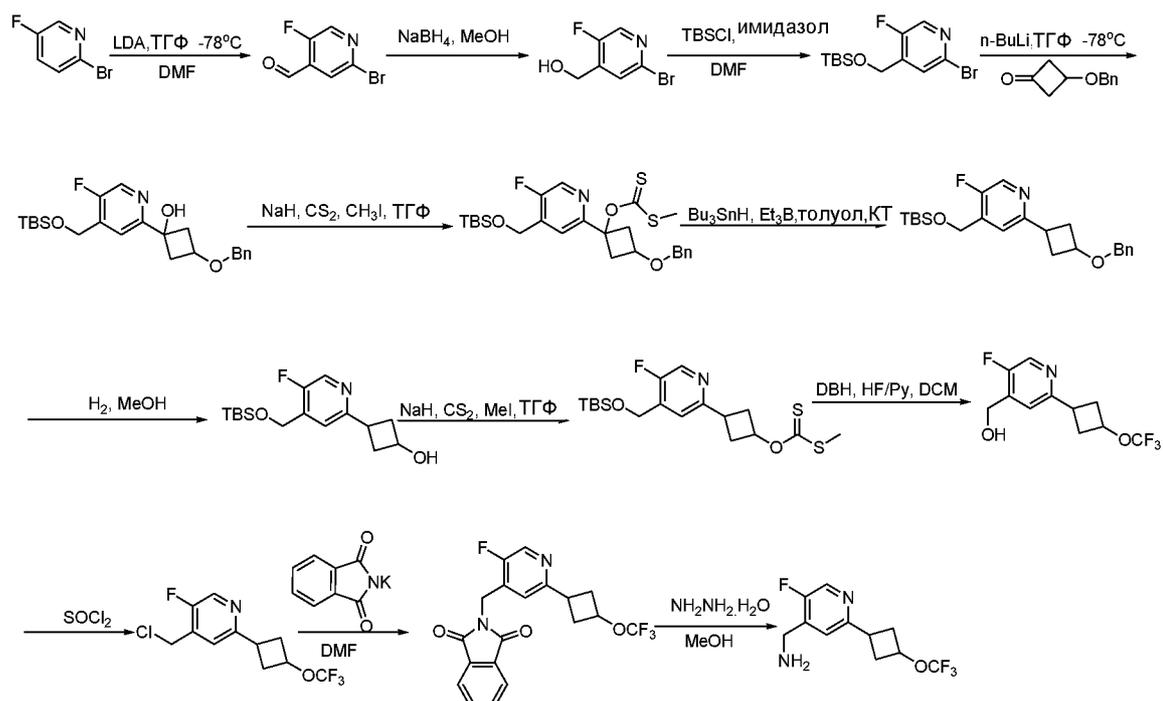
получая указанное в заголовке соединение (420 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 460.

5 [01066]Этап 6: Получение [2-[3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил]-5-фторпирдин-4-ил]метанамина

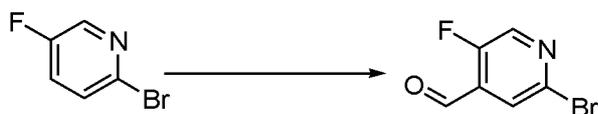


10 [01067]Смесь 2-([2-[3,3-дифтор-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил]-5-фторпирдин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (420 мг, 0,91 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (457 мг, 80%) в MeOH (50 мл) встряхивали при 50°C в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (330 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]  
15 330.

[01068]Получение 25: [5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пирдин-4-ил]метанамин



[01069]Этап 1: Получение 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегида



- 5 [01070] *n*-BuLi (7,4 мл, 2,5М в гексане, 1,30 экв.) добавляли по каплям в раствор *i*-Pr<sub>2</sub>NH (2,15 г, 21,25 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (35 мл) при -30°C в атмосфере азота. Через 20 минут при -30°C реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям раствор 2-бром-5-фторпиридина (2,5 г, 14,21 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (4 мл) при -78°C. Полученный раствор встряхивали в течение еще 2 часов при -78°C. В указанную смесь по каплям добавляли *N,N*-диметилформаимид (2,1 г, 28,73 ммоль, 2,02 экв.) при -78°C. Полученный раствор встряхивали в течение 2 часов при -78°C и 12 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,6 г, 90%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 204.

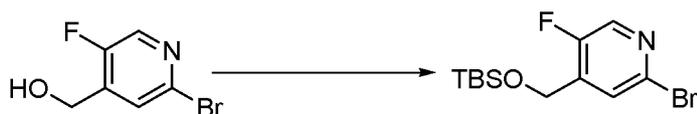
[01071]Этап 2: Получение (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола



- 20 [01072] Добавляли частями NaBH<sub>4</sub> (726 мг, 19,19 ммоль, 1,51 экв.) в раствор 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегида (2,6 г, 12,75 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (50 мл) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,5 г, 95%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 206.

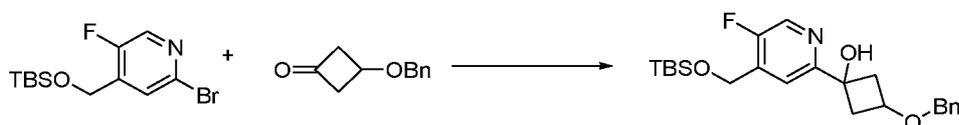
30

[01073]Этап 3: Получение 2-бром-4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-фторпиридина



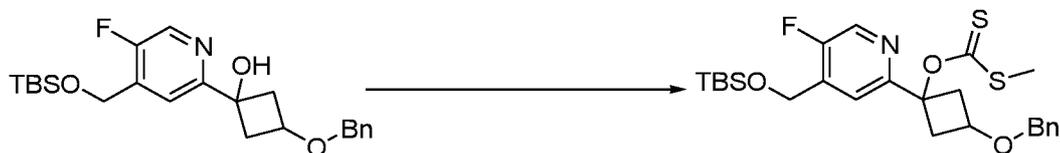
[01074] Смесь (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола (5 г, 24,27 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (40 мл), имидазола (4,95 г, 72,71 ммоль, 3,00 экв.) и TBSCl (5,5 г, 36,49 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (7,3 г, 94%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 322.

[01075] Этап 4: Получение 3-[(бензилокси)метил]-1-(4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола



[01076] *n*-BuLi (3,25 мл, 34,50 ммоль, 1,50 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-бром-4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-фторпиридина (2 г, 6,25 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 1 часа при -78°C. В эту смесь по каплям добавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-он (1,65 г, 9,36 ммоль, 1,50 экв.) при -78°C. Затем полученный раствор медленно согревали до комнатной температуры и оставляли для реакции в течение еще 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 56%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 418.

[01077]Этап 5: Получение [3-(бензилокси)-1-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутокси](метилсульфанил)метантиона

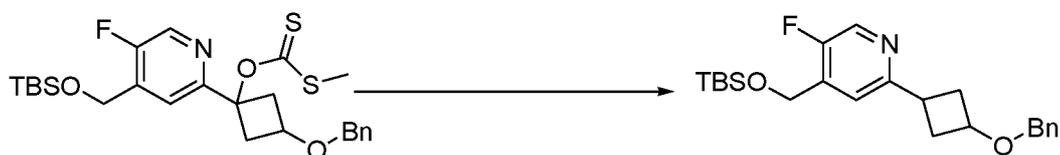


5

[01078] Натрия гидрид (187 мг, 60% в минеральном масле, 1,50 экв.) добавляли частями в раствор 3-(бензилокси)-1-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (1,3 г, 3,11 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0°C. К нему по каплям добавляли углерода дисульфид (1,18 г, 15,50 ммоль, 4,98 экв.) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0°C. В указанную смесь по каплям добавляли CH<sub>3</sub>I (2,2 г, 15,50 ммоль, 4,98 экв.) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре, гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 70%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 508.

20

[01079]Этап 6: Получение 2-[3-(бензилокси)циклобутил]-4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридина



25

[01080] Смесь [3-(бензилокси)-1-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутокси](метилсульфанил)метантиона (4,95 г, 9,75 ммоль, 1,00 экв.), толуола (50 мл), *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (4,25 г, 14,60 ммоль, 1,50 экв.) и триэтилборана (14,6 мл, 148,99 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

30

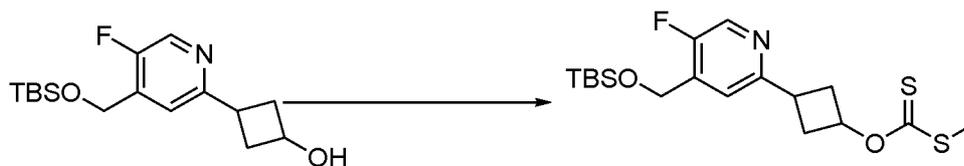
концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/1), получая указанное в заголовке соединение (3,1 г, 79%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 402.

- 5 [01081]Этап 7: Получение 3-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола



- 10 [01083]Смесь 2-[3-(бензилокси)циклобутил]-4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридина (3 г, 7,47 ммоль, 1,00 экв.), метанола (50 мл) и никеля Ренея (300 мг, 3,50 ммоль, 0,47 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Это  
15 приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1,9 г, 82%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 312.

[01084]Этап 8: Получение [3-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутокси](метилсульфанил)метантиона

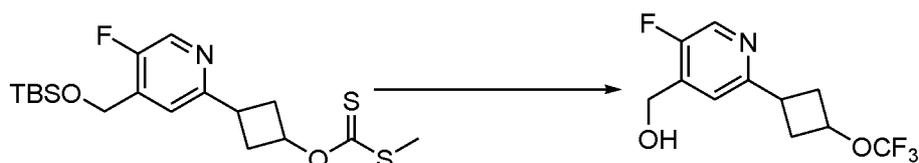


- [01085]Натрия гидрид (489 мг, 60% в минеральном масле, 3,341 экв.) добавляли несколькими партиями в раствор 3-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола (1,9 г, 6,10  
25 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0°C. К нему по каплям добавляли углерода дисульфид (1,8 мл, 29,79 ммоль, 4,88 экв.) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при 0°C. В указанную смесь по каплям добавляли MeI (1,735 г, 12,22 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. После  
30 встряхивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакционную смесь

гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/гексана (1/10), получая указанное в заголовке соединение (2,5 г, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]

5 402.

[01086] Этап 9: Получение [5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридин-4-ил]метанола



10

[01087] HF-пиридин (21 мл, 70%) добавляли по каплям в раствор 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (5,34 г, 18,68 ммоль, 3,00 экв.) в дихлорметане (150 мл) при -78°C в атмосфере азота. К нему по каплям добавляли раствор

15

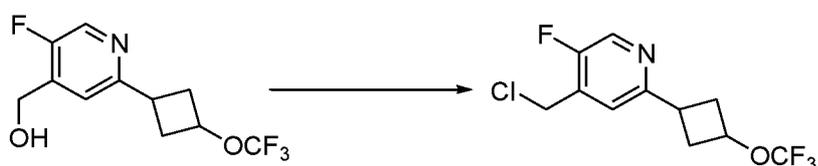
[3-(4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-фторпиридин-2-ил)циклобутокс](метилсульфанил)метантиона (2,5 г, 6,23 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (3 мл) при -78°C. После встряхивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакцию гасили насыщенным раствором натрия карбоната при 0°C. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом.

20

Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/гексана (1/5), получая указанное в заголовке соединение (780 мг, 47%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 266.

25

[01088] Этап 10: Получение 4-(хлорметил)-5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридина

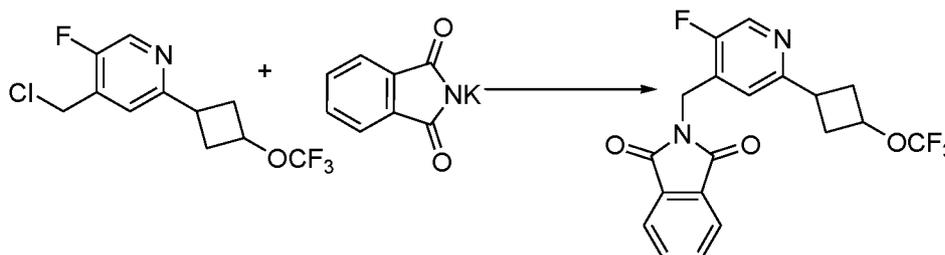


30

[01089] Раствор [5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридин-4-ил]метанола (760 мг, 2,87 ммоль, 1,00 экв.) и тионилхлорида (683 мг, 5,74 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной

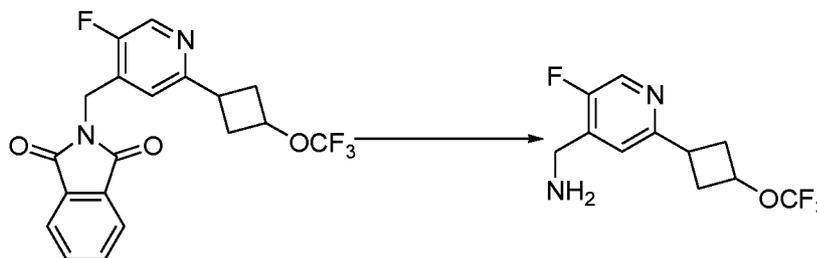
температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (810 мг, неочищенное) в виде зеленого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 284.

- 5 [01090]Этап 11: Получение 2-([5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона



- 10 [01091]Смесь 4-(хлорметил)-5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридина (810 мг, 2,86 ммоль, 1,00 экв.), калия 1,3-диоксоизоиндолин-2-ида (1,582 г, 10,75 ммоль, 3,77 экв.) и *N,N*-диметилформамида (15 мл) встряхивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором. Твердое вещество собирали  
15 путем фильтрации и высушивали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 395.

- [01092]Этап 12: Получение [5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридин-4-ил]метанамина

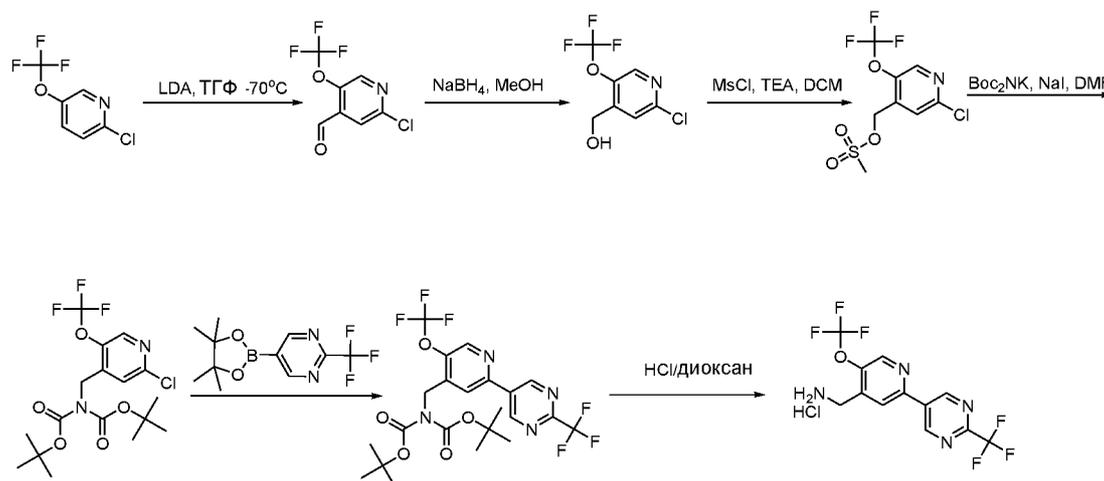


20

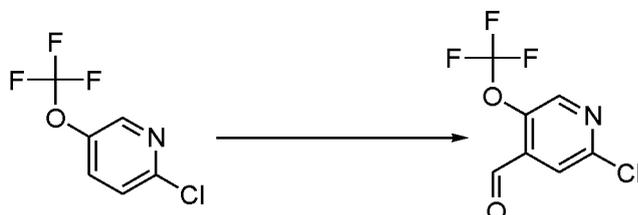
- [01093]Смесь 2-([5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (1,1 г, 2,79 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (2,8 г, 80%) в MeOH (30 мл) встряхивали в течение 3 ч при 40°C.  
25 Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали

под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (735 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  265.

5 [01094]Получение 26: [5-(трифторметокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорид



10 [01095]Этап 1: Получение 2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-карбальдегида



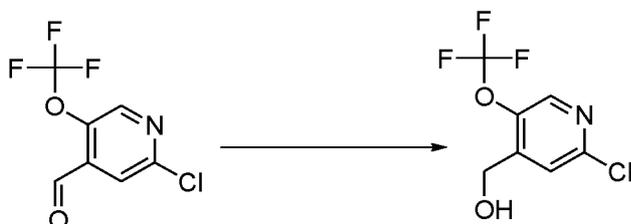
10

[01096] *n*-BuLi (20,2 мл, 2,5М в гексанах, 2,00 экв.) по каплям добавляли в раствор *i*-Pr<sub>2</sub>NH (6,38 г, 63,05 ммоль, 2,49 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 15 минут при 0°C. К нему по каплям добавляли 2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин (5 г, 25,311 ммоль, 1,00 экв.) при -70°C. Полученному раствору позволяли прореагировать в течение еще 1 ч, при этом температуру поддерживали на -70°C. В указанную смесь по каплям добавляли *N,N*-диметилформаид (9,22 г, 126,14 ммоль, 4,98 экв.) при -70°C. Полученному раствору позволяли прореагировать в течение еще 30 минут, при этом температуру поддерживали на -70°C. Затем реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали гидрохлоридом (1 М) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

20

концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (4,5 г, 79%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 226.

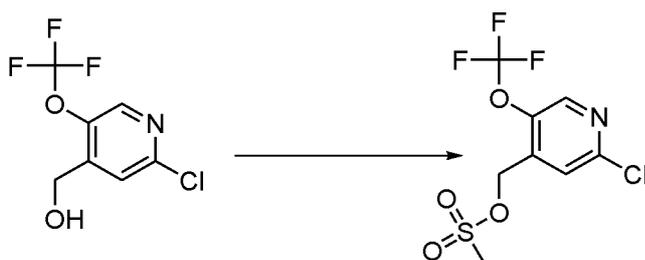
5 [01097]Этап 2: Получение [2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метанола



10 [01098]NaBH<sub>4</sub> (757 мг, 20,01 ммоль, 1,00 экв.) частями добавляли в раствор 2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-карбальдегида (4,5 г, 19,95 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. После встряхивания в течение 10 минут при 0°C реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (4,6 г, неочищенное)

15 в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 228.

[01099]Этап 3: Получение 2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метил метансульфоната



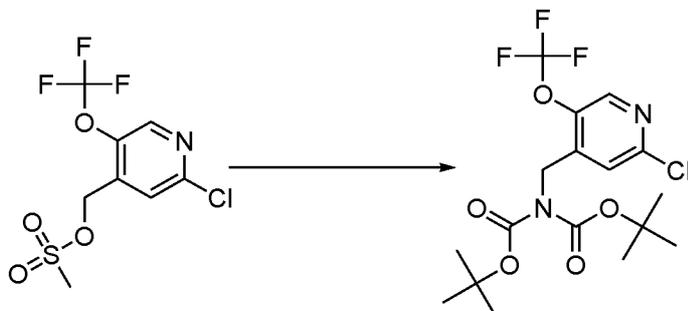
20

[01100]MsCl (2,8 г, 24,44 ммоль, 1,21 экв.) добавляли по каплям в раствор [2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метанола (4,6 г, 20,21 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (6,1 г, 60,28 ммоль, 2,98 экв.) в дихлорметане (100 мл). После встряхивания в течение 15 минут при 0°C реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это

25

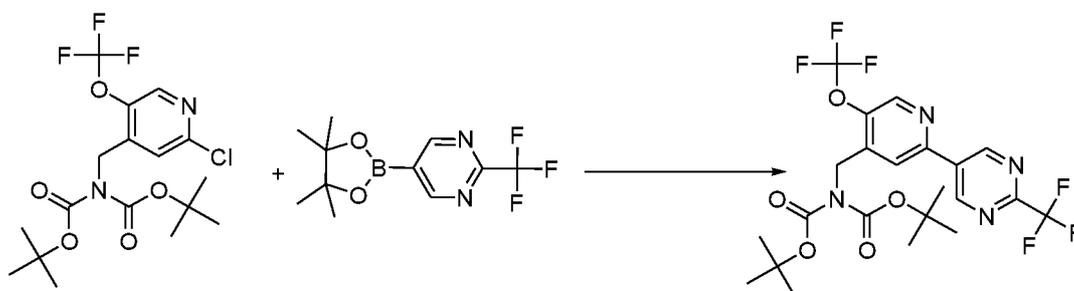
приводило к образованию указанного в заголовке соединения (7,2 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  306.

5 [01101]Этап 4: Получение трет-бутил-*N*-[(трет-бутоксикарбонил]-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метил]карбамата



10 [01102]Смесь [2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метилметансульфоната (7,2 г, 23,56 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (100 мл), NaI (3,5 г, 23,35 ммоль, 0,99 экв.) и трет-бутил-*N*-[(трет-бутоксикарбонил]-*N*-калия карбамата (9 г, 35,25 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединение (7,1 г, 71%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  427.

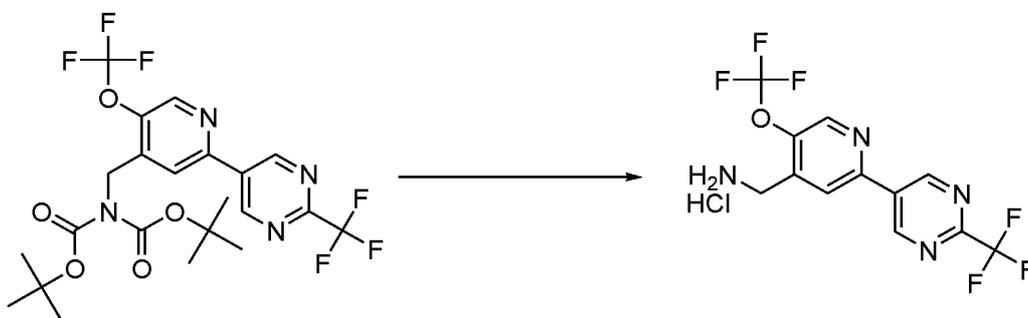
20 [01103]Этап 5: Получение трет-бутил-*N*-[(трет-бутоксикарбонил]-*N*-[[5-(трифторметокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



25 [01104]Смесь трет-бутил-*N*-[(трет-бутоксикарбонил]-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метил]карбамата (5 г, 11,72 ммоль, 1,00 экв.), 5-

(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (4,2 г, 15,33 ммоль, 1,31 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (856 мг, 1,17 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (4,8 г, 34,73 ммоль, 2,96 экв.) в диоксане (100 мл) встряхивали в течение 12 ч при 85°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок  
 5 очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (3,6 г, 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 539.

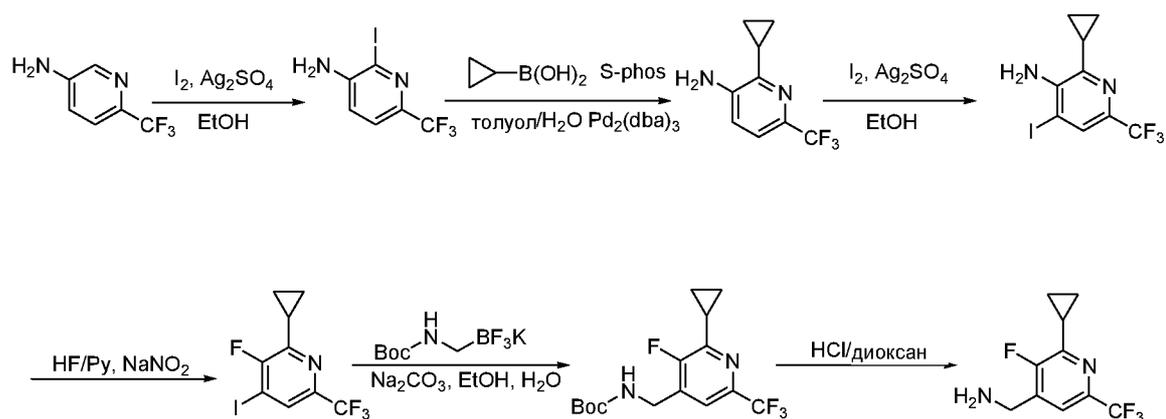
10 [01105]Этап 6: Получение [5-(трифторметокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида



15 [01106]Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-[[5-(трифторметокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (3,6 г, 6,69 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора гидрохлорида в диоксане (30 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали при пониженном давлении. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,3 г, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 339.

20

[01107]Получение 27: [2-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанамина



[01108] Этап 1: Получение 2-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина

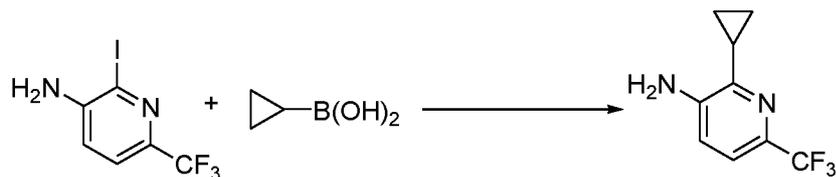


5

[01109] Смесь 6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1 г, 6,17 ммоль, 1,00 экв.), сульфата серебра (1,9 г, 6,09 ммоль, 1,00 экв.) и  $I_2$  (1,57 г, 6,18 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/2), получая указанное в заголовке соединение (2 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  289.

10

[01110] Этап 2: Получение 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-3-амина



15

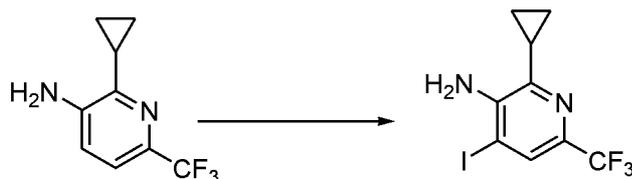
[01111] Смесь 2-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (2 г, 6,94 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (2,4 г, 27,94 ммоль, 4,02 экв.),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (180 мг, 0,17 ммоль, 0,03 экв.), SPhos (145 мг, 0,35 ммоль, 0,05 экв.) и  $K_3PO_4$  (4,4 г, 20,73 ммоль, 2,99 экв.) в толуоле (30 мл)/воде (10 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом

20

натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/10), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 85%) в виде коричневого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  203.

5

[01112]Этап 3: Получение 2-циклопропил-4-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина

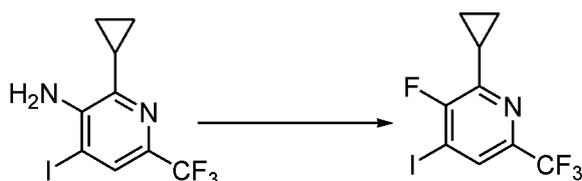


10

[01113]Смесь 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1 г, 4,95 ммоль, 1,00 экв.), сульфата серебра (1,54 г, 4,94 ммоль, 1,00 экв.) и  $I_2$  (1,26 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (1 г, 62%) в виде красного масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  329.

15

[01114]Этап 4: Получение 2-циклопропил-3-фтор-4-йод-6-(трифторметил)пиридина



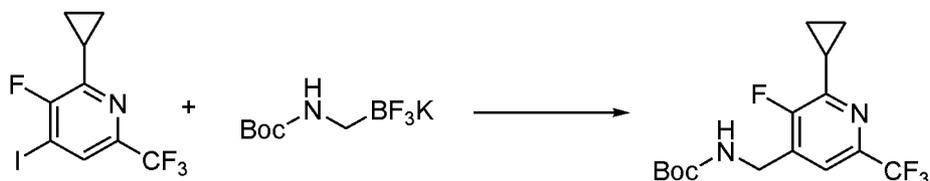
20

[01115] $NaNO_2$  (316 мг, 4,58 ммоль, 1,50 экв.) добавляли несколькими партиями в смесь 2-циклопропил-4-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1 г, 3,04 ммоль, 1,00 экв.) и HF-пиридина (15 мл, 70%) при  $-10^\circ C$ . Полученный раствор встряхивали в течение 40 минут при  $-10^\circ C$ , 30 минут при комнатной температуре и 2 ч при  $80^\circ C$ . Затем реакцию гасили добавлением насыщенного раствора натрия карбоната, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным

25

эфиром, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 35%) в виде бесцветного масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  332.

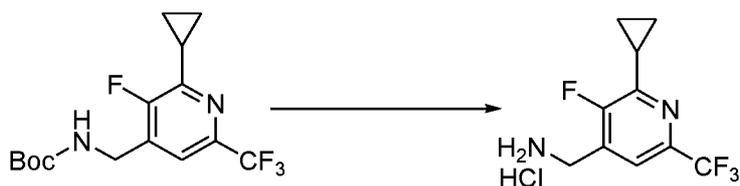
[01116]Этап 5: Получение трет-бутил-N-[[2-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]карбамата



[01117]Смесь 2-циклопропил-3-фтор-4-йод-6-(трифторметил)пиридина (350 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[[трифторборануидил]метил]карбамата (300 мг, 1,27 ммоль, 1,20 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (48 мг, 0,21 ммоль, 0,20 экв.), SPhos (174 мг, 0,42 ммоль, 0,40 экв.) и натрия карбоната (335 мг, 3,16 ммоль, 2,99 экв.) в этаноле (5 мл)/воде (1 мл) встряхивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  335.

20

[01118]Этап 6: Получение [2-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида

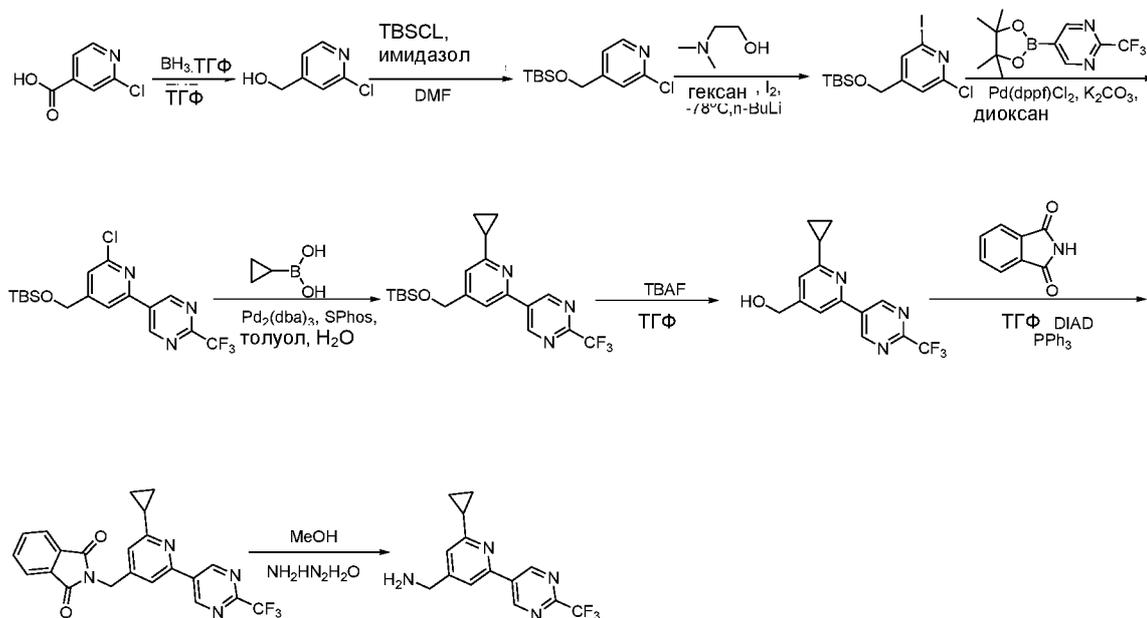


25

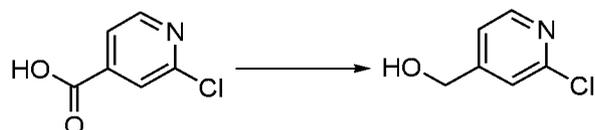
[01119]Смесь трет-бутил-N-[[2-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]карбамата (200 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в диоксане (10 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок осаждали с помощью PE/EtOAc составляет 10/1. Твердое вещество собирали путем

фильтрации, получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  235.

5 [01120]Получение 28: [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамин



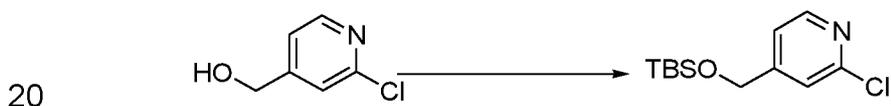
[01121]Этап 1: Получение (2-хлорпиридин-4-ил)метанола



10 [01122]  $BH_3 \cdot TG\Phi$  (190 мл, 2,21 моль, 2,99 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-хлорпиридин-4-карбоновой кислоты (10 г, 63,47 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) при 0°C. После встряхивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакцию гасили метанолом и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя

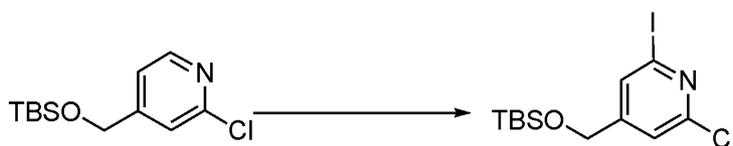
15 дихлорметаном/этилацетатом (50/1), получая указанное в заголовке соединение (11,9 г, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХМС  $[M+H]^+$  144.

[01123]Этап 2: Получение 4-[[трет-бутилдиметилсилил)окс]метил]-2-хлорпиридина



[01124] TBSCl (14,9 г, 98,85 ммоль, 1,19 экв.) добавляли несколькими партиями в смесь (2-хлорпиридин-4-ил)метанола (11,9 г, 82,89 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (100 мл) и имидазола (11,2 г, 164,52 ммоль, 1,99 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (2/1). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (18 г, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 258.

[01125] Этап 3: Получение 4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-2-хлор-6-йодпиридина

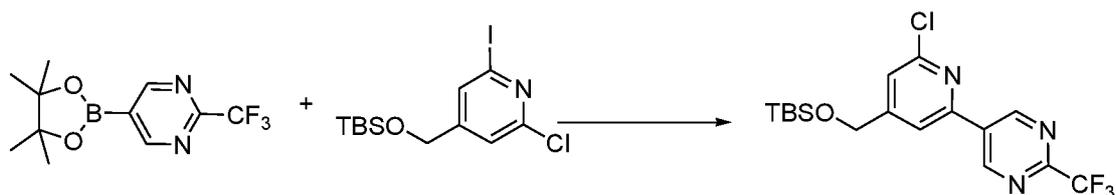


15

[01126] *n*-BuLi (46,5 мл, 2,5М в гексанах, 5,99 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-(диметиламино)этан-1-ола (5,1 г, 57,22 ммоль, 2,95 экв.) в гексане (50 мл) при 0°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 40 минут при 0°C. К нему по каплям добавляли раствор 4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-2-хлорпиридина (5 г, 19,39 ммоль, 1,00 экв.) в гексане (50 мл) при -70°C в течение 1 часа. Полученный раствор встряхивали в течение 1,5 ч, при этом температуру поддерживали при -70°C. В указанную смесь по каплям добавляли раствор I<sub>2</sub> (19,7 г, 77,62 ммоль, 4,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) при -70°C в течение 1,5 часов. После встряхивания в течение 30 минут при -70°C реакцию гасили 5% раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/2), получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, 47%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 384.

30

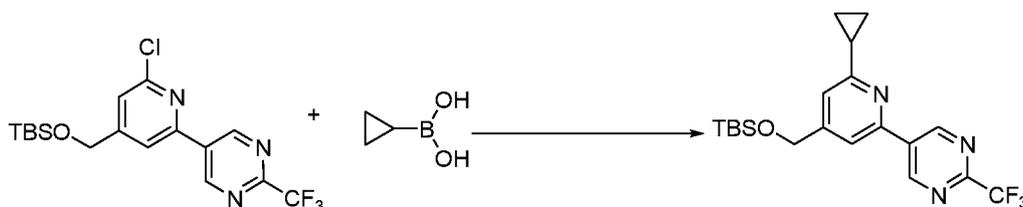
[01127] Этап 4: Получение 5-(4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-6-хлорпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина



[01128] Смесь 4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-2-хлор-6-йодпиридина (1 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (642 мг, 2,34 ммоль, 0,90 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (95 мг, 0,13 ммоль, 0,05 экв.) и калия карбоната (1,08 г, 7,81 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (10 мл)/воде (1 мл) встряхивали в течение 4 ч при 60°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и полученный раствор разводили насыщенным соевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/50), получая указанное в заголовке соединение (870 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 404.

15

[01129] Этап 5: Получение 5-(4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина

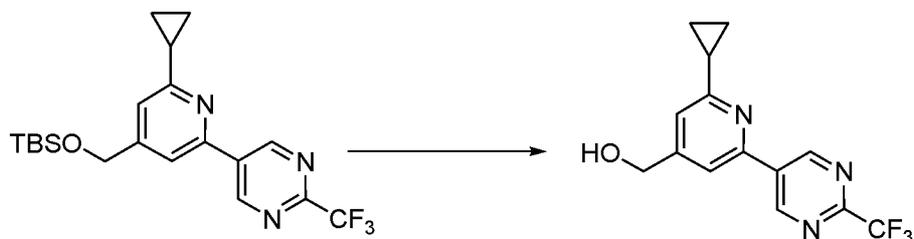


[01130] Смесь 5-(4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-6-хлорпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (870 мг, 2,15 ммоль, 1,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (111 мг, 0,12 ммоль, 0,06 экв.), SPhos (88 мг, 0,21 ммоль, 0,10 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,37 г, 6,45 ммоль, 3,00 экв.) и циклопропилборной кислоты (1,37 г, 15,95 ммоль, 7,41 экв.) в толуоле (20 мл)/воде (2 мл) встряхивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и полученный раствор разводили насыщенным соевым раствором, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

25

(1/5), получая указанное в заголовке соединение (830 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  410.

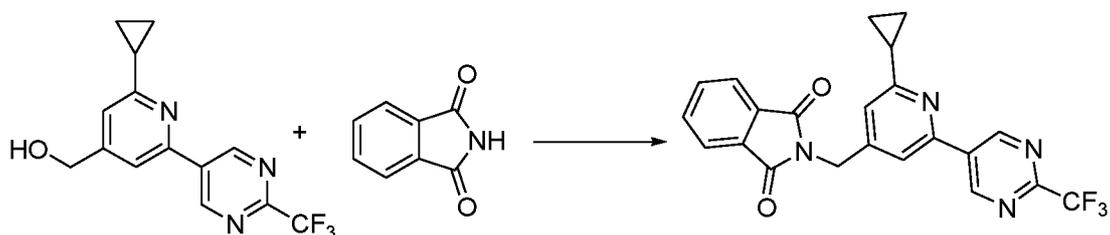
5 [01131]Этап 6: Получение [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола



10 [01132]ТВАФ (2,43 мл, 9,29 ммоль, 1,20 экв.) добавляли по каплям в раствор 5-(4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил)-6-циклопропилпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (830 мг, 2,03 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили насыщенным раствором  $NH_4Cl$ , экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (580 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  296.

15

20 [01133]Этап 7: Получение 2-([2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона

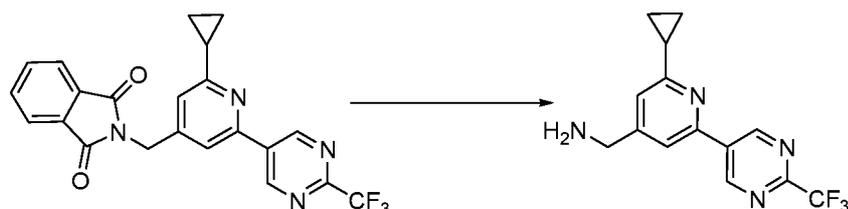


25 [01134]DIAD (794 мг, 3,92 ммоль, 1,99 экв.) добавляли по каплям в раствор [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола (580 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.), 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (578 мг, 3,93 ммоль, 2,00 экв.) и  $PPh_3$  (1,03 г, 3,93 ммоль, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) при  $0^\circ C$  в атмосфере азота. После встряхивания в течение 12 ч при комнатной

температуре реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (10/1), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  425.

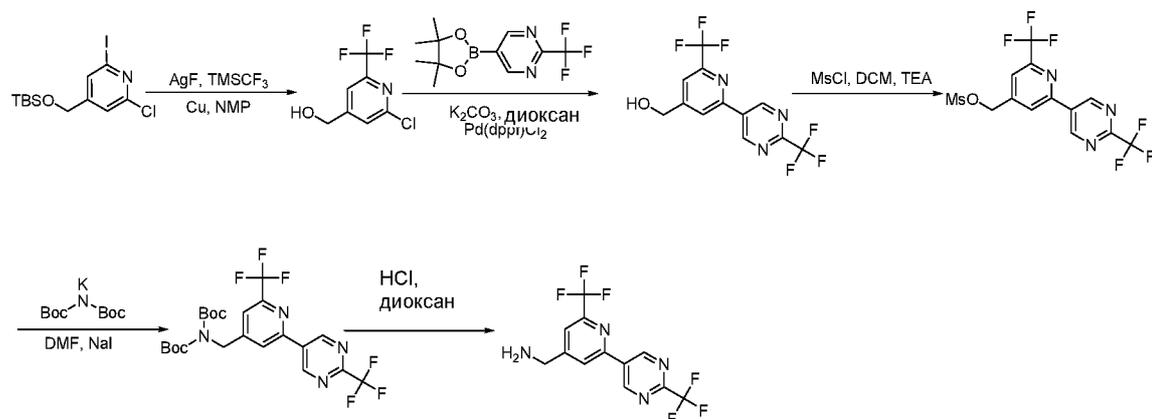
5

[01135] Этап 8: Получение [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина



10 [01136] Раствор 2-([2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (120 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (142 мг, 80%) в метаноле (20 мл) встряхивали в течение 3 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (80 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  295.

20 [01137] Получение 29: [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорид

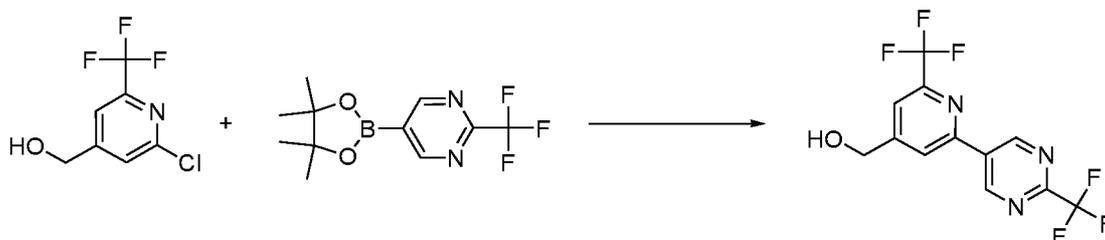


[01138] Этап 1: Получение (2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанола



[01139] Смесь AgF (364 мг, 2,87 ммоль, 2,20 экв.),  
 5 триметил(трифторметил)силана (407 мг, 2,86 ммоль, 2,20 экв.) и Cu (166 мг, 2,61  
 ммоль, 2,01 экв.) в NMP (14 мл) встряхивали в течение 6 ч при комнатной  
 температуре. Добавляли 4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-2-хлор-6-  
 йодпиридин (500 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) и полученному раствору позволяли  
 прореагировать в течение 12 ч при 40°C. Твердое вещество отфильтровывали.  
 10 Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали  
 этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  
 безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали  
 на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира  
 (1/5), получая указанное в заголовке соединение (430 мг, неочищенное) в виде  
 15 желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 212.

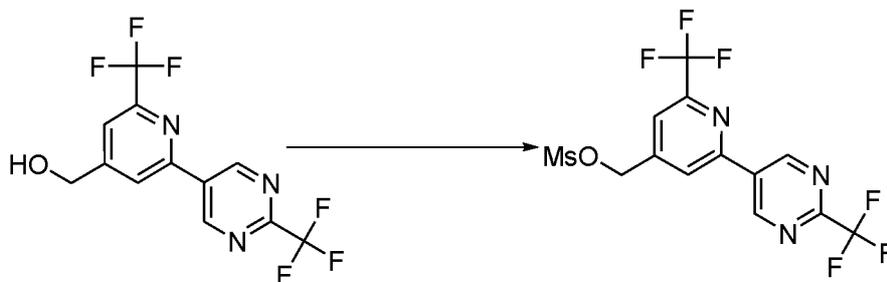
[01140] Этап 2: Получение [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола



20 [01141] Смесь [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола (212 мг, 1,00  
 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(  
 трифторметил)пиримидина (274 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,02  
 ммоль, 0,02 экв.) и калия карбоната (414 мг, 3,00 ммоль, 2,99 экв.) в диоксане (10  
 мл) встряхивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере азота. Твердое вещество  
 25 отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили  
 насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, сушили над  
 безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали  
 на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

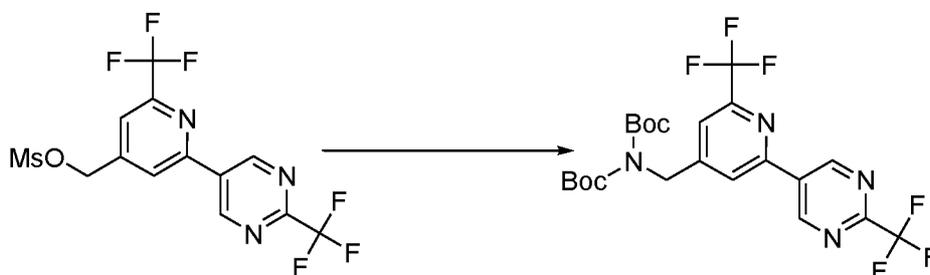
(1/2), получая указанное в заголовке соединение (172 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  324.

[01142]Этап 3: Получение [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил метансульфоната



[01143]MsCl (67 мг, 0,59 ммоль, 1,20 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям в раствор [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола (157 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (147 мг, 1,45 ммоль, 2,99 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 5 минут при 0°C. Затем реакцию гасили насыщенным раствором  $NH_4Cl$ , экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (160 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  402.

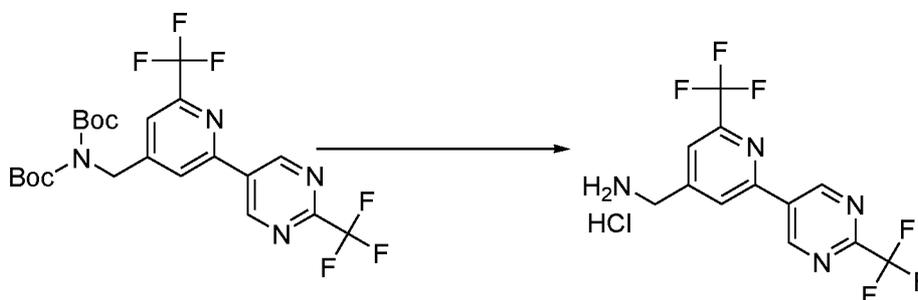
[01144]Этап 4: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



[01145]Смесь [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метилметансульфоната (140 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.), NaI (79 мг, 0,53 ммоль, 1,51 экв.), *N,N*-диметилформамида (3 мл) и калия бис[(трет-

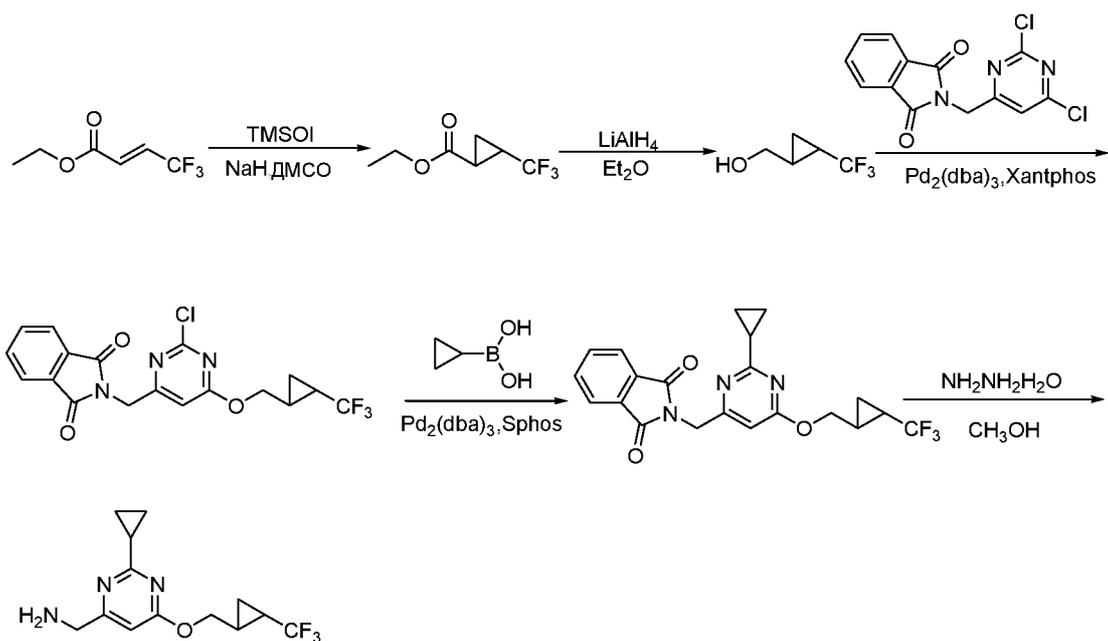
бутоксикарбонил]азанида (116 мг, 0,45 ммоль, 1,30 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили насыщенным соевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 523.

10 [01146]Этап 5: Получение [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида

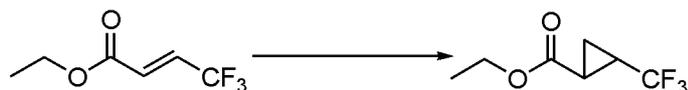


15 [01147]Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (200 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в диоксане (15 мл) встряхивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (120 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 323.

20 [01148]Получение 30: [2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамин



[01149] Этап 1: Получение этил-2-(трифторметил)циклопропанкарбоксилата

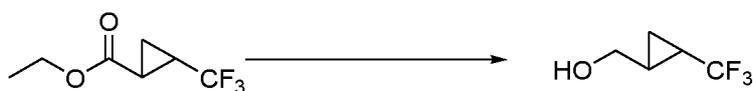


5

[01150] Натрия гидрид (3,6 г, 90,00 ммоль, 1,51 экв., 60%) промывали гексаном (150 мл) и растворитель удаляли шприцом в атмосфере  $N_2$ . К NaH добавляли ДМСО (100 мл), а затем триметилсилилгипойодит (20 г, 92,55 ммоль, 1,55 экв.). После встряхивания в течение 2 ч при комнатной температуре к раствору добавляли этил-(2E)-4,4,4-трифторбут-2-еноат (10 г, 59,48 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор встряхивали в течение 60 ч при комнатной температуре, гасили водой, экстрагировали с помощью этилового эфира, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 4 г (37%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. GCMS [m/z] 197.

15

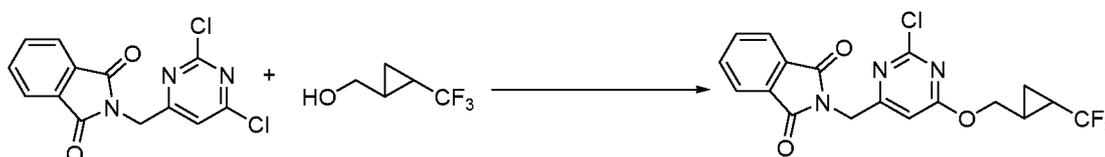
[01151] Этап 2: Получение (2-(трифторметил)циклопропил)метанола



20

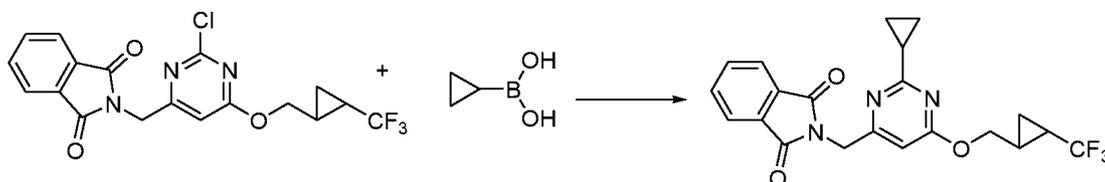
[01152] LiAlH<sub>4</sub> (1,67 г, 44,00 ммоль, 2,00 экв.) добавляли частями в раствор этил-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (4,00 г, 21,96 ммоль, 1,00 экв.) в диэтиловом эфире (100 мл) при 0°C. После встряхивания в течение 4 ч при комнатной температуре реакцию гасили водой. Твердое вещество отфильтровывали. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,4 г, 78%) в виде желтого масла. GCMS [m/z] 140.

10 [01153] Этап 3: Получение 2-((2-хлор-6-((2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)метил)изоиндол-1,3-диона



15 [01154] Смесь 2-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,00 г, 3,24 ммоль, 1,00 экв.), [2-(трифторметил)циклопропил]метанола (1,00 г, 3,56 ммоль, 1,00 экв., 50%), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (342,66 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.), XantPhos (563,37 мг, 0,97 ммоль, 0,30 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,17 г, 9,72 ммоль, 2,99 экв.) в толуоле (15 мл) встряхивали в течение 4 ч при 45°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром (1/5), получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 412.

25 [01155] Этап 4: Получение 2-((2-циклопропил-6-((2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)метил)изоиндол-1,3-диона

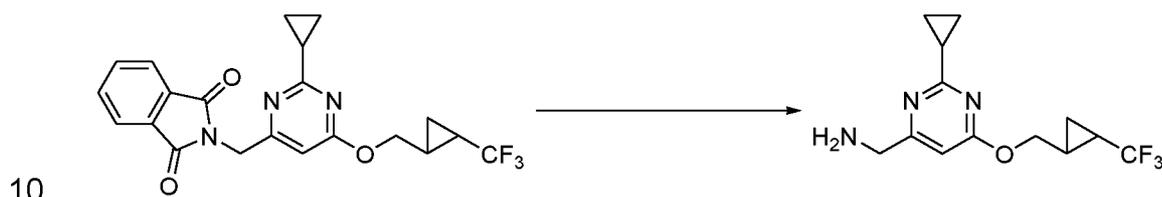


30 [01156] Смесь 2-[(2-хлор-6-[[2-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (500,00 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (1,04 г, 12,00 ммоль, 10,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (222 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.), Sphos

(249 мг, 0,60 ммоль, 0,50 экв.) и  $K_3PO_4$  (515 мг, 2,40 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (50 мл)/воде (5 мл) встряхивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере  $N_2$ . Твердое вещество отфильтровывали и раствор концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром (1/5), получая

5 указанное в заголовке соединение (400 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  418.

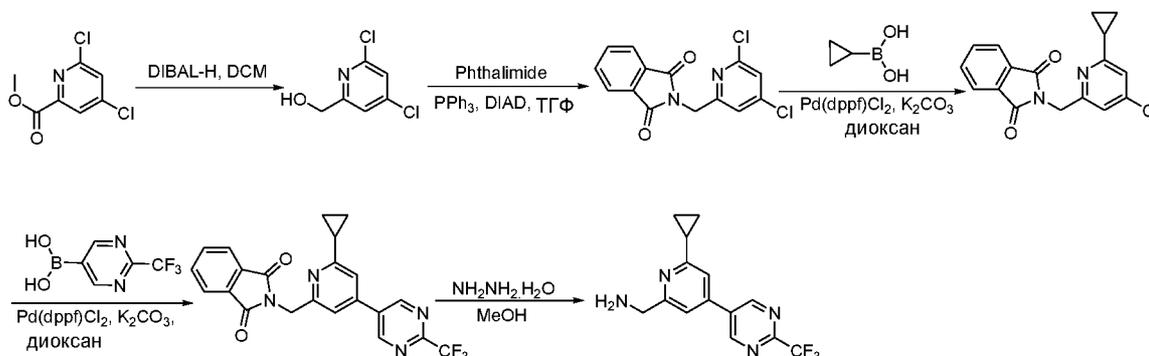
[01157]Этап 4: Получение (2-циклопропил-6-((2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)метанамина



[01158]Смесь 2-[(2-циклопропил-6-[[2-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (400 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина (1,2 г, 19,00 ммоль, 20,00 экв., 80%) в метаноле (50 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 91%) в виде желтого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  288.

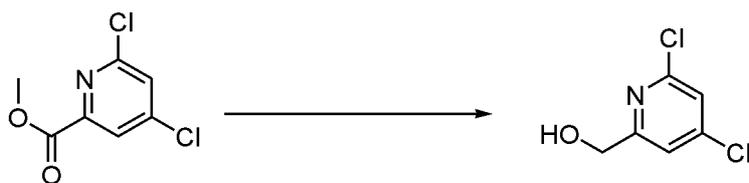
20

[01159]Получение 31: 2-((6-циклопропил-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



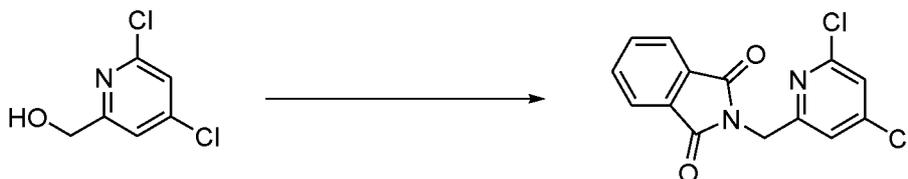
25

[01160]Этап 1: Получение 4,6-дихлорпиридин-2-ил)метанола



[01161] DIBAL-H (73 мл, 1 М в гексан, 3,00 экв.) добавляли по каплям в раствор метил-4,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата (5 г, 24,26 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили метанолом и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединения (9,5 г, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 178.

[01162] Этап 2: Получение 2-((4,6-дихлорпиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



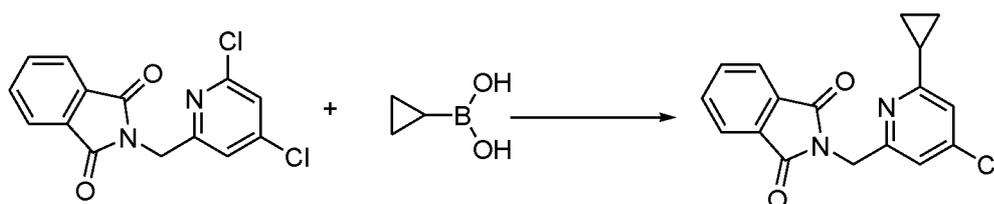
15

[01163]

[01164] DIAD (6,87 г, 33,97 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в раствор 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (2,50 г, 16,99 ммоль, 1,00 экв.), (4,6-дихлорпиридин-2-ил)метанола (4,54 г, 25,50 ммоль, 1,50 экв.) и PPh<sub>3</sub> (8,91 г, 33,97 ммоль, 2,00 экв.) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор встряхивали в течение 2 ч при 0°C, концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Твердое вещество собирали путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,8 г, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 307.

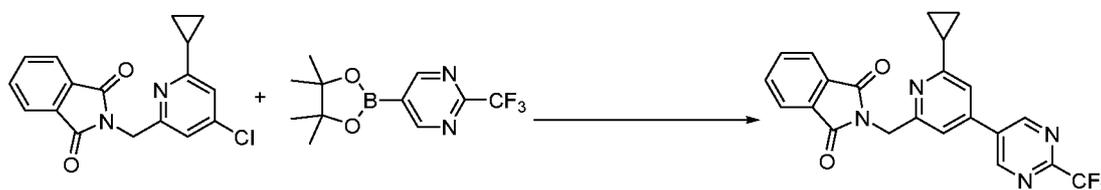
25

[01165] Этап 3: Получение 2-((4-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



[01166] Смесь 2-[(4,6-дихлорпиридин-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (1 г, 3,25 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (2,8 г, 32,59 ммоль, 10,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (270 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (1,4 г, 10,13 ммоль, 3,11 экв.) в диоксане (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при 70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (700 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 313.

[01167] Этап 4: Получение 2-((6-циклопропил-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



15

[01168] Смесь 2-[(4-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (700 мг, 2,23 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (615 мг, 2,24 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (183 мг, 0,25 ммоль, 0,11 экв.) и калия карбоната (930 мг, 6,72 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (30 мл) встряхивали в течение 12 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 425.

20

25

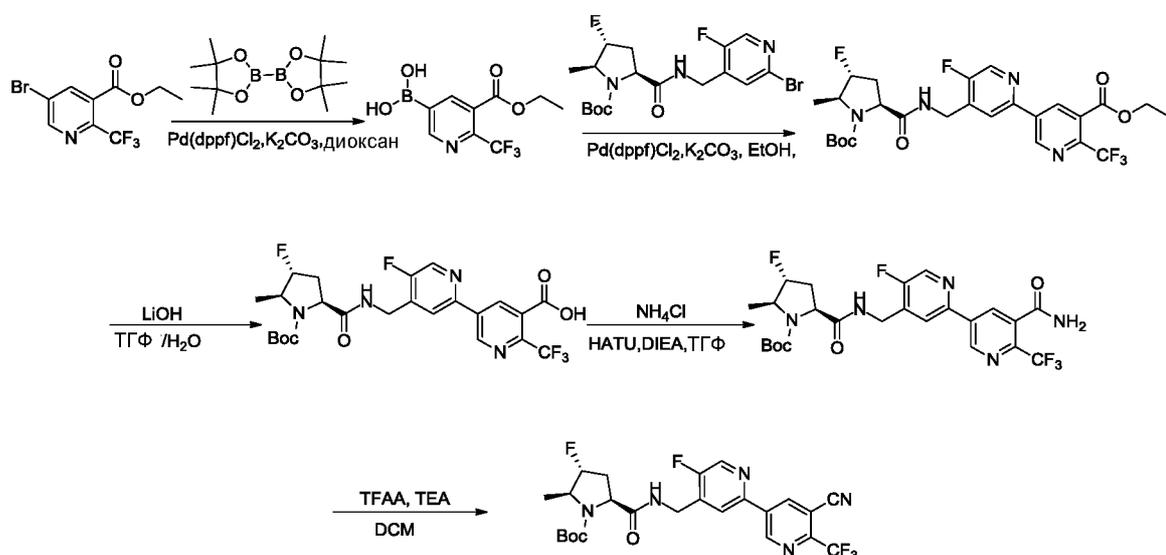
[01169] Этап 5: Получение 2-((6-циклопропил-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



[01170] Раствор 2-([6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (600 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (881 мг, 80%) в метаноле (50 мл) встряхивали в течение 2 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 96%) в виде желтого масла.  $[M+H^+]$  295.

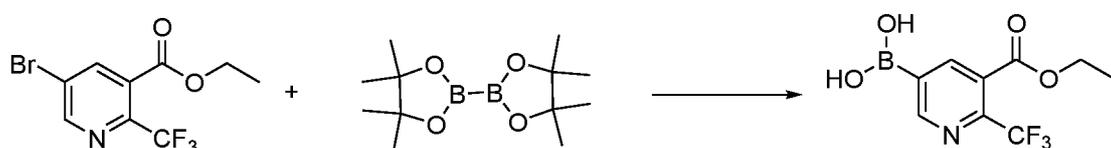
10

[01171] Получение 32: (2*S*,3*R*,5*S*)-трет-бутил-5-(((5'-циано-5-фтор-6'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)метил)карбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



15

[01172] Этап 1: Получение 5-(этоксикарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-3-илборной кислоты

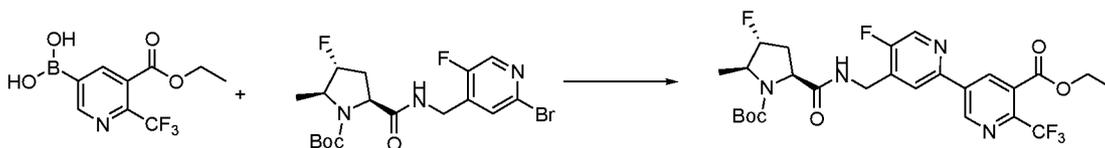


20

[01173] Смесь этил-5-бром-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 1,97 ммоль, 1,95 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> дихлорметана (100 мг, 0,12 ммоль, 0,12 экв.) и KOAc (300 мг, 3,06 ммоль, 3,03 экв.) в диоксане (15 мл) встряхивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 400 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 264.

10

[01174] Этап 2: Получение этил-4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метил)-5-фтор-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-5'-карбоксилата



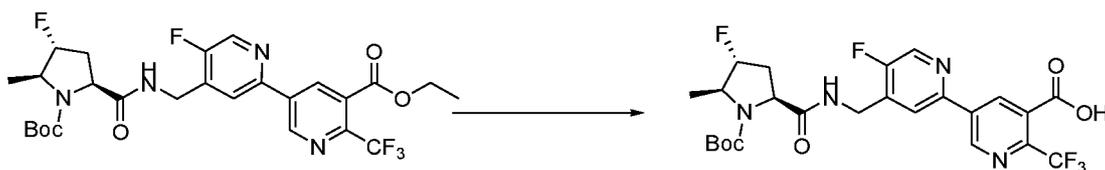
15

[01175] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), [5-(этоксикарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]борной кислоты (200 мг, 0,76 ммоль, 2,75 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 мг, 0,04 ммоль, 0,15 экв.) и калия карбоната (150 мг, 1,09 ммоль, 3,92 экв.) в этаноле (15 мл)/воде (3 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (120 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 573.

20

25

[01176] Этап 3: Получение 4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метил)-5-фтор-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-5'-карбоновой кислоты

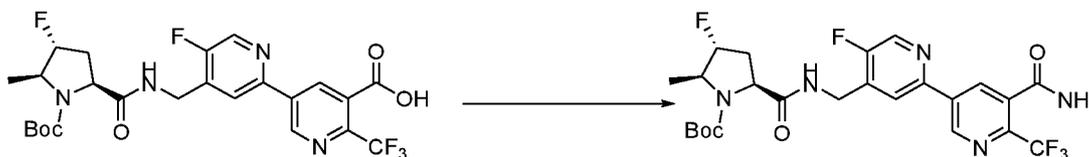


30

[01177] Смесь этил-5-[4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-ил]формамино)метил]-5-фторпиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (20 мг, 0,83 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (10 мл)/воде (2 мл) встряхивали в течение 12 ч при 40°C. Значение pH раствора довели до 3~5 с помощью соляной кислоты (4 моль/л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (100 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 545.

10

[01178] Этап 4: Получение (2*S*,3*R*,5*S*)-трет-бутил-5-((5'-карбамоил-5-фтор-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-4-ил)метилкарбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



15

[01179]

[01180] Смесь 5-[4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-ил]формамино)метил]-5-фторпиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (130 мг, 2,43 ммоль, 13,23 экв.), HATU (114 мг, 0,30 ммоль, 1,60 экв.) и DIEA (260 мг, 2,00 ммоль, 11,00 экв.) в ДМФА (10 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (90 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 544.

25

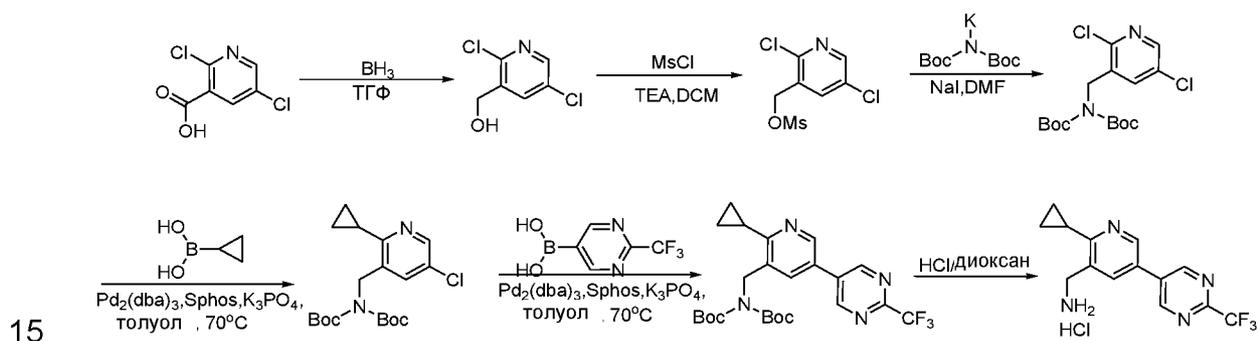
[01181] Этап 5: Получение (2*S*,3*R*,5*S*)-трет-бутил-5-((5'-циано-5-фтор-6'-(трифторметил)-2,3'-бипиридин-4-ил)метилкарбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



30

[01182] TFAA (51 мг, 0,24 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в раствор трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[2-[5-карбамоил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-5-фторпиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (66 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (13 мг, 0,13 ммоль, 1,06 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. После встряхивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (80 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 526.

[01183] Получение 33: (2-циклопропил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метанамина гидрохлорид



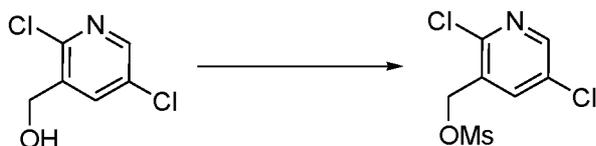
[01184] Этап 1: Получение (2,5-дихлорпиридин-3-ил)метанола



20 [01185] BH<sub>3</sub>.TGF (100 мл, 96 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям в раствор 2,5-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (6,2 г, 32,29 ммоль, 1,00 экв.) в TGF (150 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После встряхивания в течение 4 ч при 0°C реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (3,5 г, 64%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 178.

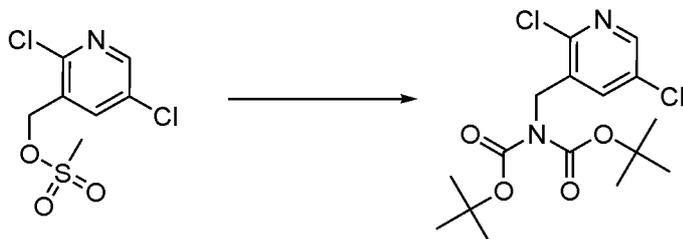
25

[01186]Этап 2: Получение (2,5-дихлорпиридин-3-ил)метилметансульфоната



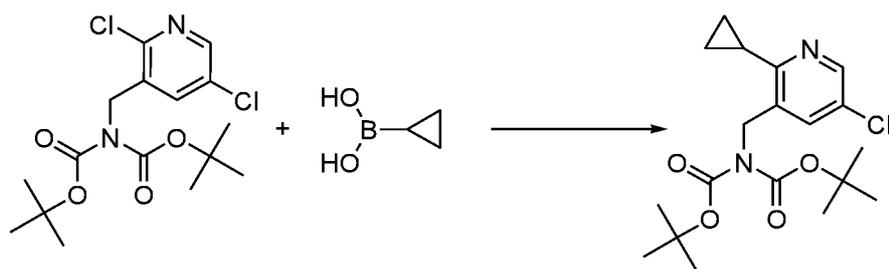
[01187]Метансульфонилхлорид (2,4 г, 20,95 ммоль, 1,24 экв.) добавляли по каплям в раствор (2,5-дихлорпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16,85 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (5,2 г, 51,38 ммоль, 3,04 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. После встряхивания в течение 30 минут при 0°C полученную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (3,5 г, 64%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 256.

[01188]Этап 3: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2,5-дихлорпиридин-3-ил)метил]карбамата



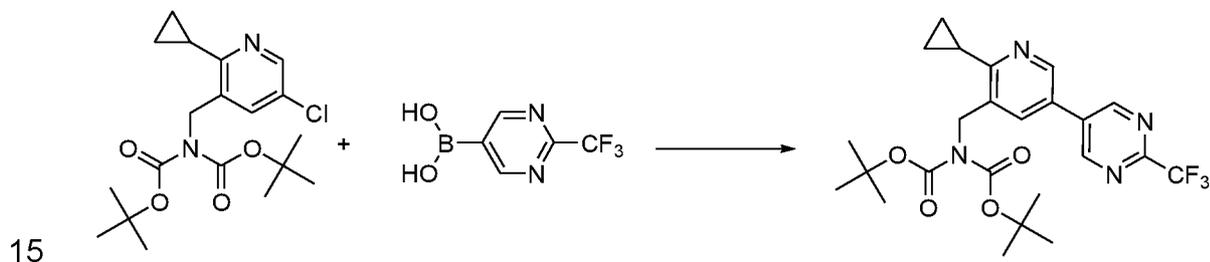
[01189]Смесь (2,5-дихлорпиридин-3-ил)метилметансульфоната (3,4 г, 13,27 ммоль, 1,00 экв.), NaI (2 г, 13,34 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-калийкарбамата (6,8 г, 26,63 ммоль, 2,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (100 мл) встряхивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (4 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 377.

[01190]Этап 4: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(5-хлор-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил]карбамата



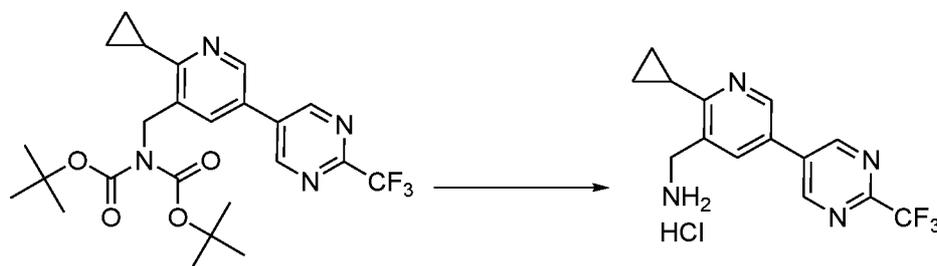
[01191] Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2,5-дихлорпиридин-3-ил)метил]карбамата (2 г, 5,30 ммоль, 1,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (550 мг, 0,60 ммоль, 0,11 экв.), SPhos (436 мг, 1,06 ммоль, 0,20 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,4 г, 16,01 ммоль, 3,02 экв.) и циклопропилборной кислоты (1,4 г, 16,29 ммоль, 3,07 экв.) в воде (2 мл)/толуоле (20 мл) встряхивали в течение 4 ч при 70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 383.

[01192] Этап 5: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-([2-циклопропил-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил)метил]карбамата



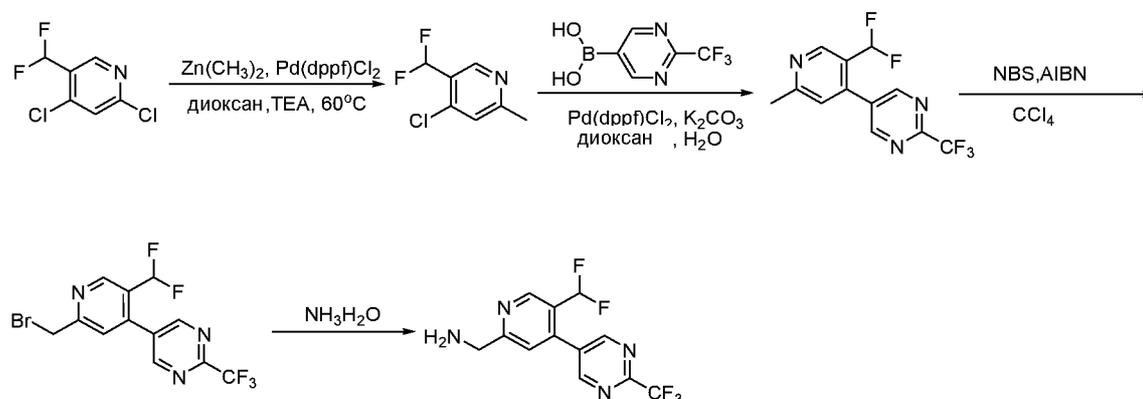
[01193] Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(5-хлор-2-циклопропилпиридин-3-ил)метил]карбамата (600 мг, 1,56 ммоль, 1,00 экв.), [2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]борной кислоты (515 мг, 2,68 ммоль, 1,71 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> (163 мг, 0,15 ммоль, 0,10 экв.), SPhos (129 мг, 0,31 ммоль, 0,20 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 г, 4,71 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (15 мл) встряхивали в течение ночи при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 32%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 495.

[01194]Этап 6: Получение (2-циклопропил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метанамина гидрохлорида



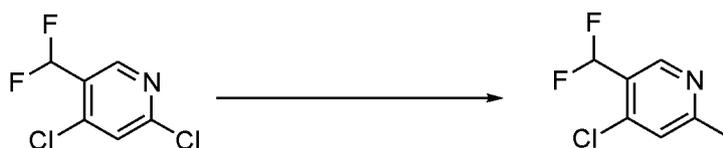
- 5 [01195] Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил]-N-[(2-циклопропил-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил)метил]карбамата (240 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора гидрохлорида в 1,4-диоксане (10 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (120 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 295.

[01196]Получение 34: [5-(дифторметил)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамин



15

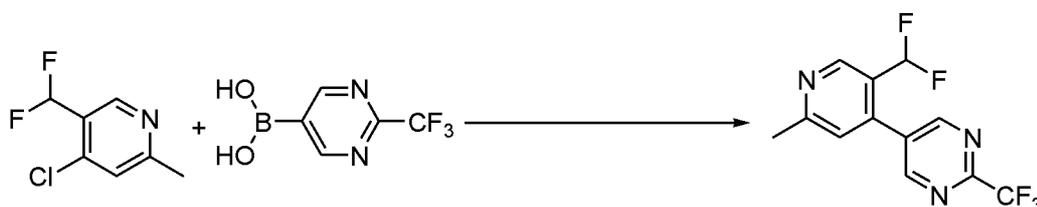
[01197]Этап 1: Получение 4-хлор-5-(дифторметил)-2-метилпиридина



- 20 [01198]Смесь 2,4-дихлор-5-(дифторметил)пиридина (2 г, 10,10 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (700 мг, 0,95 ммоль, 0,09 экв.) и Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (19 мл, 1 М в толуоле, 1,97 экв.) в диоксане (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при 60°C в атмосфере

азота. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (20/1), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 178.

[01199]Этап 2: Получение 5-[5-(дифторметил)-2-метилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



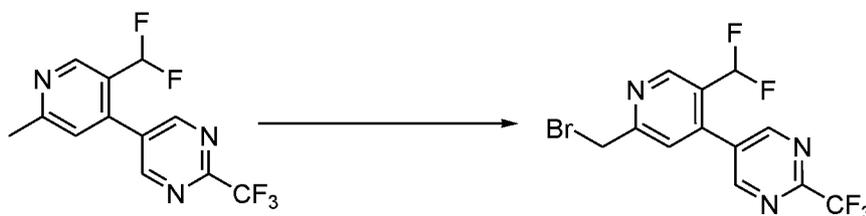
10

[01200]Смесь 4-хлор-5-(дифторметил)-2-метилпиридина (600 мг, 3,37 ммоль, 1,00 экв.), [2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]борной кислоты (716 мг, 3,73 ммоль, 1,10 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (248 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (1,4 г, 10,13 ммоль, 2,99 экв.) и диоксана (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетат (10/1), получая указанное в заголовке соединение (610 мг, 62%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 290.

15

20

[01201]Этап 3: Получение 5-[2-(бромметил)-5-(дифторметил)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



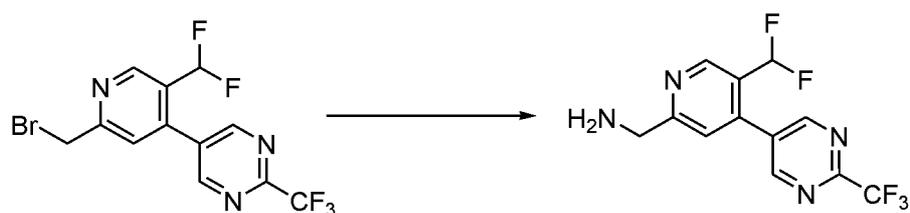
25

[01202]Смесь 5-[5-(дифторметил)-2-метилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 1,72 ммоль, 1,00 экв.), NBS (616 мг, 3,46 ммоль, 2,00 экв.) и AIBN (85 мг, 0,51 ммоль, 0,29 экв.) в диоксане (10 мл)

встряхивали в течение 12 ч при 75°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (600 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]

5 368.

[01203] Этап 4: Получение 5-(дифторметил)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина



10

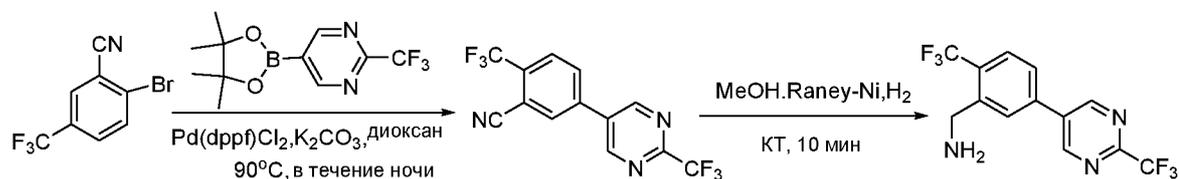
[01204] Раствор 5-[2-(бромметил)-5-(дифторметил)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (600 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл)/аммиаке (25%, 5 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (20/1), получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 30%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 305.

15

20

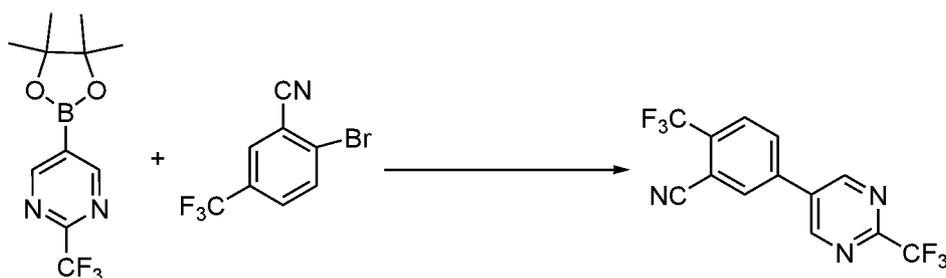
[01205] Получение 35:

(2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)метанамин



25

[01206] Этап 1: Получение 2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)бензонитрила



[01207] Смесь 2-бром-5-(трифторметил)бензонитрила (476 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (524 мг, 1,91 ммоль, 1,00 экв.), калия карбоната (528 мг, 3,82 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (140 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл) встряхивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 318.

[01208] Этап 2: Получение (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)метанамина



15

[01209] Смесь 2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]бензонитрила (470 мг, 1,48 ммоль, 1,00 экв.), никеля Ренея (100 мг), NH<sub>3</sub> в метаноле (5%, 13 мл) встряхивали в течение 10 минут при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (310 мг, 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 322.

25

[01210] Получение 36: (2-бром-5-фторпиримидин-4-ил)метанамин



[01211]Этап 1: Получение 2,4-дихлор-6-(хлорметил)пиримидина

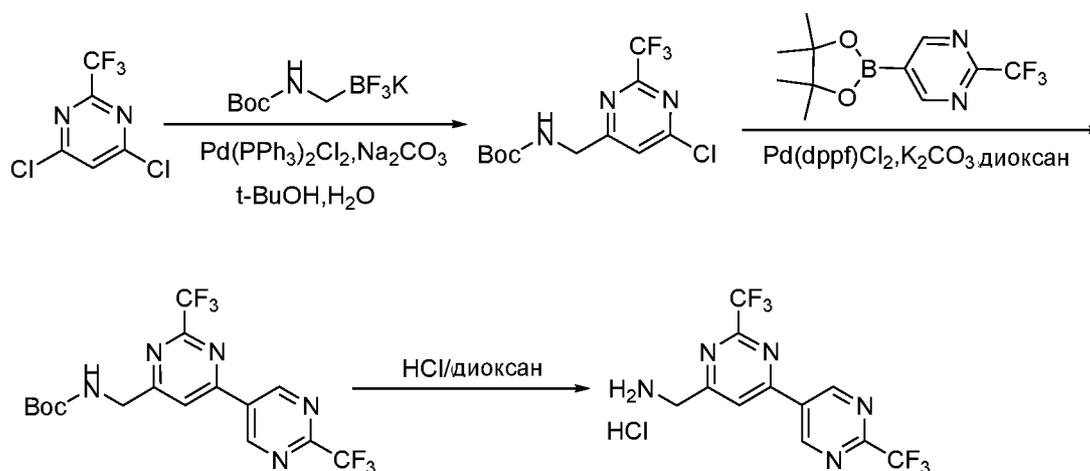


5

[01212]Смесь 2-[(2-бром-5-фторпиримидин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (4 г, 11,93 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (8,3 мл, 80%) в метаноле (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (1/1), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 205.

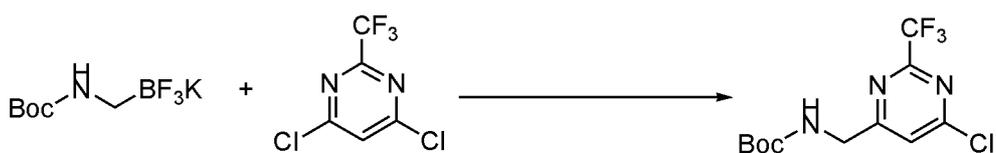
15

[01213]Получение 37: [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорид



20

[01214]Этап 1: Получение трет-бутил-N-[[6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата



[01215] Смесь 4,6-дихлор-2-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 2,30 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[(трифторборануидил)метил]карбамата (546 мг, 2,30 ммоль, 0,99 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (162 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.) и натрия карбоната (488 мг, 4,60 ммоль, 1,99 экв.) в трет-бутаноле (10 мл)/воде (2 мл) встряхивали в течение 2 ч при 70°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (450 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 312.

[01216] Этап 2: Получение трет-бутил-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата



[01217] Смесь 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (450 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-[[6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (396 мг, 1,27 ммоль, 0,77 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (106 мг, 0,14 ммоль, 0,08 экв.) и калия карбоната (400 мг, 2,89 ммоль, 1,76 экв.) в диоксане (15 мл) встряхивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью

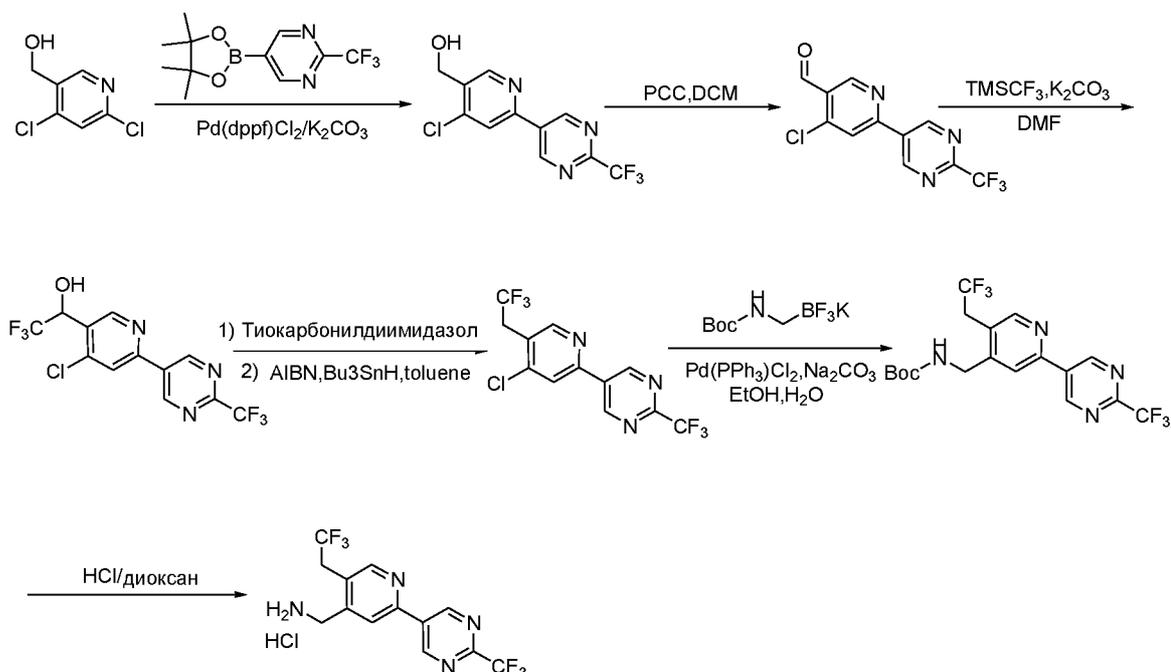
этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 424.

5 [01218]Этап 3: Получение [2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорида

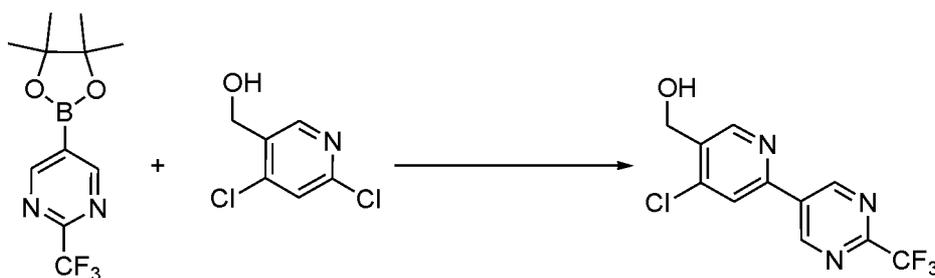


10 [01219]Смесь трет-бутил-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата (400 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в 1,4-диоксане (10 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (220 мг) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 324.

15 [01220]Получение 38: [5-(2,2,2-трифторэтил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорид

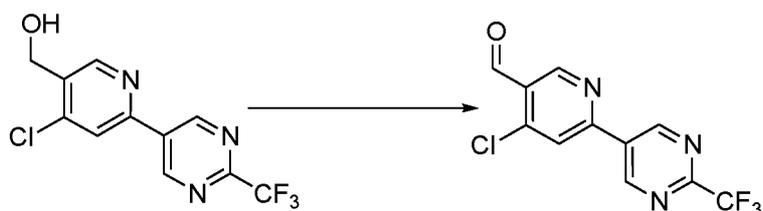


20 [01221]Этап 1: Получение [4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-3-ил]метанола



[01222] Смесь (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (200 мг, 1,123 ммоль, 1,000 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (308 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.), калия карбоната (310 мг, 2,23 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (7 мл) встряхивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (3/2), получая указанное в заголовке соединение (210 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 290.

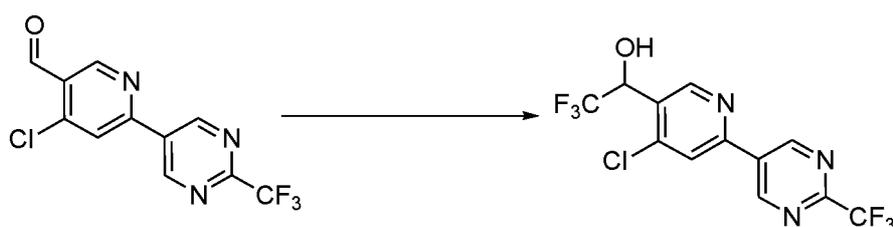
[01223] Этап 2: Получение 4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбальдегида



[01224] Смесь [4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метанола (600 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.), PCC (894 мг, 4,14 ммоль, 2,00 экв.), силикагеля (3 г) и дихлорметана (30 мл) встряхивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (340 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 288.

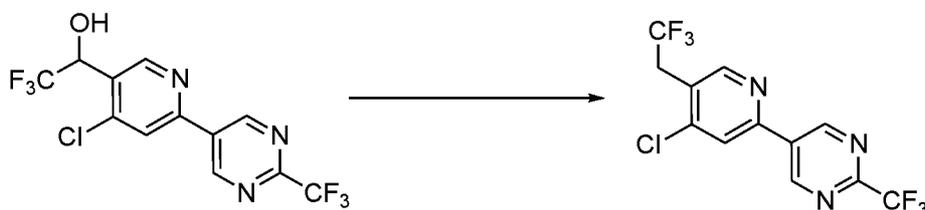
25

[01225] Этап 3: Получение 1-[4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-ола



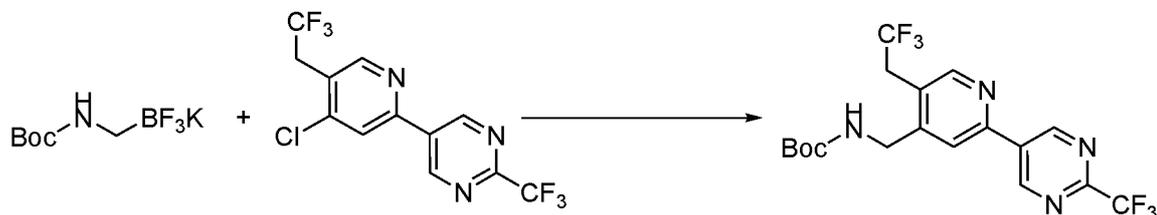
[01226] Смесь 4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбальдегида (340 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), триметил(трифторметил)силана (338 мг, 2,37 ммоль, 2,01 экв.) и калия карбоната (181 мг, 1,31 ммоль, 1,10 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира, получая указанное в заголовке соединение (180 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  358.

[01227] Этап 4: Получение 5-[4-хлор-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



[01228] Смесь 1-[4-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-ола (310 мг, 0,867 ммоль, 1,000 экв.) и 1-[(1*H*-имидазол-1-ил)карботиоил]-1*H*-имидазола (231 мг, 1,29 ммоль, 1,50 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) нагревали в условиях обратного кипячения в течение 3 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и затем растворяли в толуоле (7 мл). К нему добавляли AIBN (28 мг, 0,17 ммоль, 0,20 экв.) и три-*n*-бутил-олова гидрид (378 мг, 1,30 ммоль, 1,50 экв.). После встряхивания в течение 2 ч при 85°C полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  342.

[01229]Этап 5: Получение трет-бутил-N-[[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



5

[01230]Смесь 5-[4-хлор-5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (16 мг, 0,04 ммоль, 1,00 экв.), калия ((трет-бутоксикарбониламино)метил)трифторбората (13 мг, 0,05 ммоль, 1,20 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,3 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) и натрия карбоната (10 мг, 0,09 ммоль, 2,00 экв.) в этаноле (1 мл)/воде (0,3 мл) встряхивали в течение 2 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (12 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 437.

15

[01231]Этап 6: Получение [5-(2,2,2-трифторэтил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида

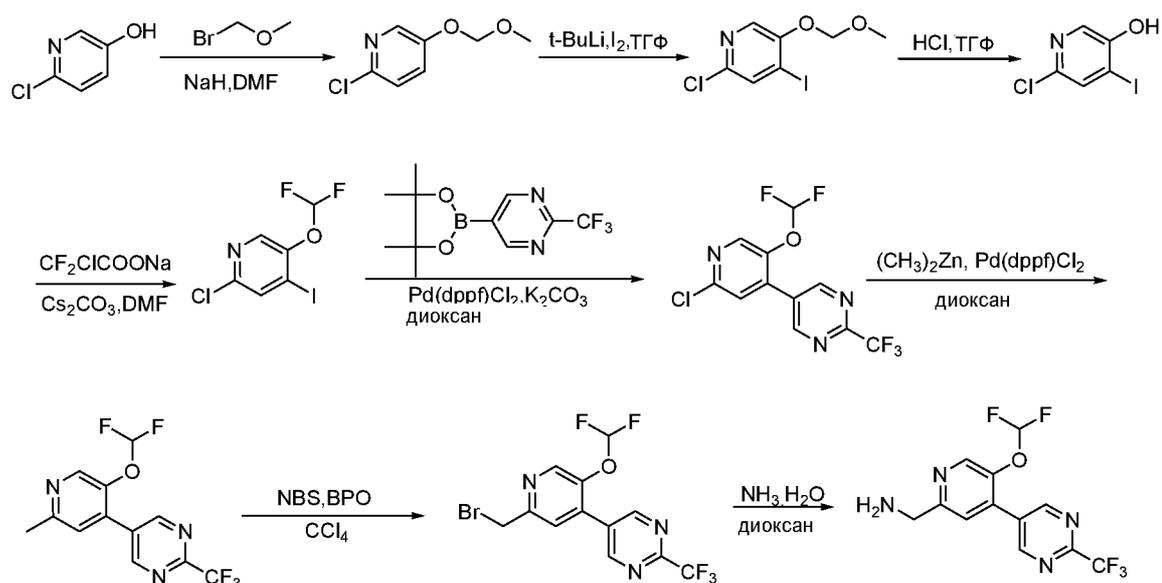


20

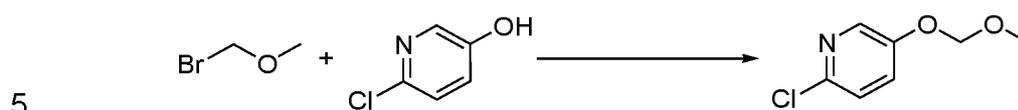
[01232]Смесь трет-бутил-N-[[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в 1,4-диоксане (5 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (160 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 337.

25

Получение 39: (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)метанамин



[01233] Этап 1: Получение 2-хлор-5-(метоксиметокси)пиридина

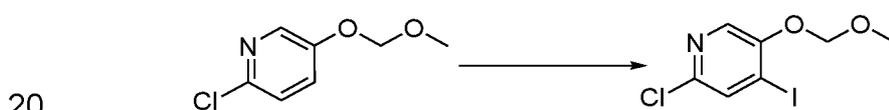


[01234] Натрия гидрид (2,8 г, 60% в минеральном масле, 1,26 экв.) частями добавляли в раствор 6-хлорпиридин-3-ола (12 г, 92,63 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (200 мл) при 0°C в атмосфере азота. Указанную смесь встряхивали в течение 10 минут при комнатной температуре. К указанной выше смеси по каплям добавляли бром(метокси)метан (15 г, 120,03 ммоль, 1,29 экв.) и реакционную смесь встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (10/1), получая указанное в заголовке соединение (14 г, 87%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 174.

10

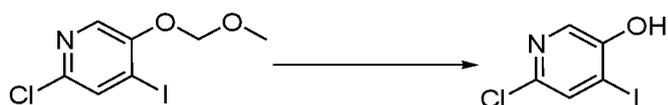
15

[01235] Этап 2: Получение 2-хлор-4-йод-5-(метоксиметокси)пиридина



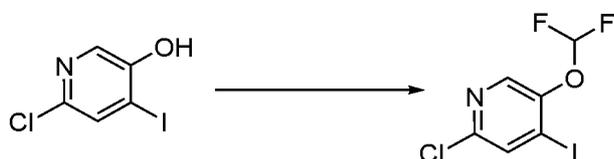
[01236] *n*-BuLi (25,3 мл, 2,5М в гексане) добавляли по каплям в раствор 2-хлор-5-(метоксиметокси)пиридина (10 г, 57,61 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C и указанную смесь встряхивали в течение 30 минут в атмосфере азота. Раствор I<sub>2</sub> (19 г, 74,86 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ добавляли по каплям в указанный выше раствор при -78°C. После встряхивания в течение 2 часов при -78°C реакцию гасили добавлением 5% раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (16 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 300.

[01237] Этап 3: Получение 6-хлор-4-йодпиридин-3-ола



[01238] Раствор 2-хлор-4-йод-5-(метоксиметокси)пиридина (5 г, 16,69 ммоль, 1,00 экв.) и 6 н раствор гидрохлорида (10 мл) в тетрагидрофуране (50 мл) встряхивали в течение 2 часов при 60°C. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, разводили насыщенным раствором натрия бикарбоната, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (4,2 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 256.

[01239] Этап 4: Получение 2-хлор-5-(дифторметокси)-4-йодпиридина

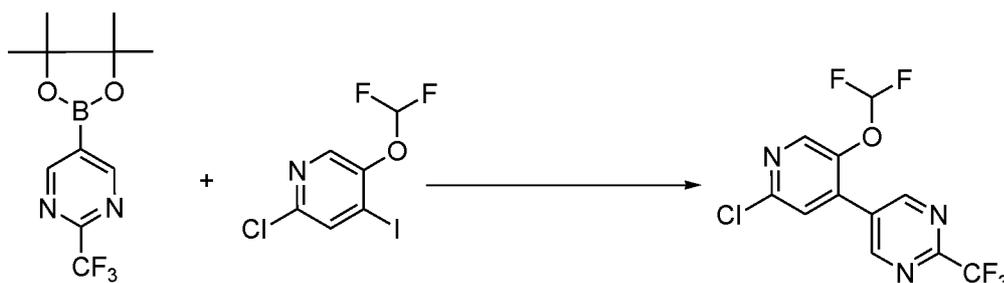


[01240] Смесь 6-хлор-4-йодпиридин-3-ола (2 г, 7,83 ммоль, 1,00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,3 г, 10,13 ммоль, 1,29 экв.), *N,N*-диметилформамида (50 мл) и натрия 2-хлор-2,2-дифторацетата (2,4 г, 15,74 ммоль, 2,01 экв.) встряхивали в течение 3 часов при 80°C. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (2,2 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  306.

5

[01241] Этап 5: Получение 5-[2-хлор-5-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



10 [01242] Смесь 2-хлор-5-(дифторметокси)-4-йодпиридина (2 г, 6,55 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,68 г, 9,78 ммоль, 1,49 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (480 мг, 0,66 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (2,7 г, 19,54 ммоль, 2,98 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) встряхивали в течение 3 ч при 60°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали.

15 Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (1,6 г, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  326.

20 [01243] Этап 6: Получение 5-[5-(дифторметокси)-2-метилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина

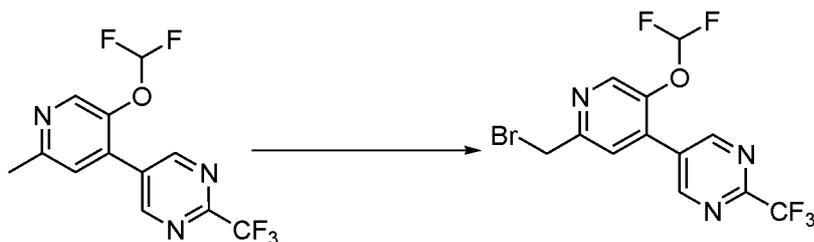


25 [01244] Смесь 5-[2-хлор-5-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (800 мг, 2,45 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (179 мг, 0,24 ммоль, 0,10 экв.) и Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 мл, 1 М в толуоле, 2,04 экв.) в диоксане (10 мл) встряхивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь

концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 80%) в виде зеленоватого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  306.

5

[01245] Этап 7: Получение 5-[2-(бромметил)-5-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина

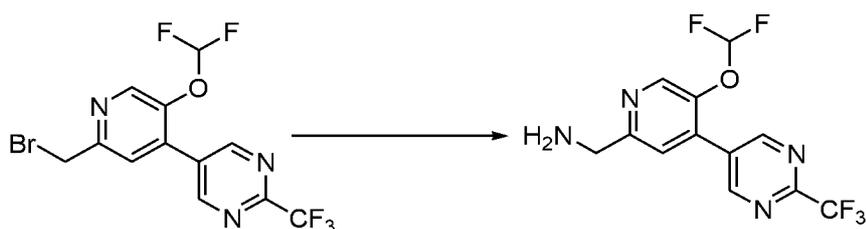


10

[01246] Смесь 5-[5-(дифторметокси)-2-метилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (600 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.), ВРО (150 мг, 0,58 ммоль, 0,29 экв.) и NBS (420 мг, 2,36 ммоль, 1,20 экв.) в  $CCl_4$  (40 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 79%) в виде зеленоватого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H]^+$  384.

15

[01247] Этап 8: Получение [5-(дифторметокси)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина



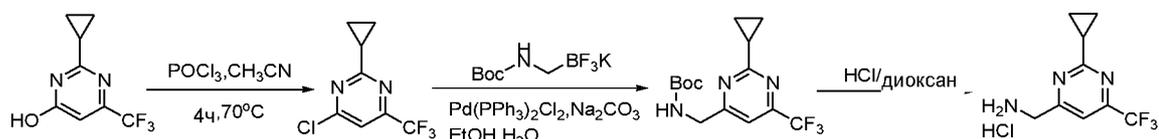
20

[01248] Смесь 5-[2-(бромметил)-5-(дифторметокси)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (550 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) и аммиака (25%, 2 мл) в диоксане (10 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/метанолом (10/1), получая указанное в

25

заголовке соединение (100 мг, 22%) в виде зеленоватого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 321.

5 [01249]Получение 40: [2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорид

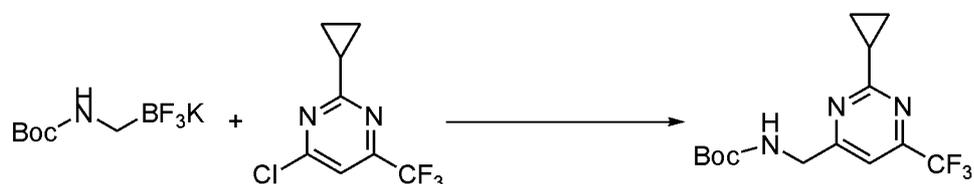


10 [01250]Этап 1: Получение 4-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидина



15 [01251]Раствор 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ола (1 г, 4,89 ммоль, 1,00 экв.) и POCl<sub>3</sub> (2,2 г, 14,35 ммоль, 2,93 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) встряхивали в течение 4 ч при 70°C. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (1 г, 92%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 223.

20 [01252]Этап 2 : Получение трет-бутил-N-[[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил] карбамата

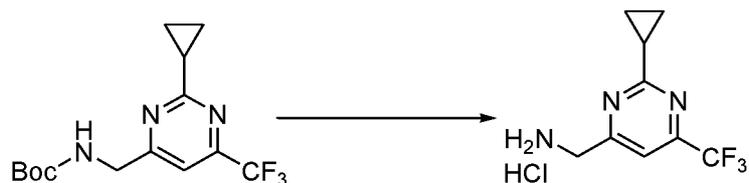


25 [01253]Смесь 4-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 2,25 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[(трифторборануидил)метил]карбамата (600 мг, 2,53 ммоль, 1,13 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мг, 0,21 ммоль, 0,01 экв.) и натрия карбоната (750 мг, 7,07 ммоль, 3,15 экв.) в этаноле (20 мл)/воде (2 мл) встряхивали

в течение 3 часов при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 35%) в виде зеленоватого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 318.

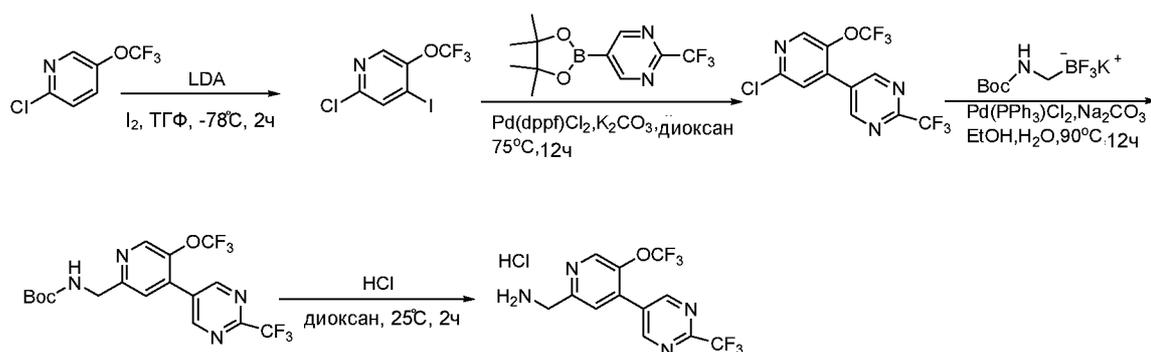
5

[01254] Этап 3: Получение [2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанамина гидрохлорида



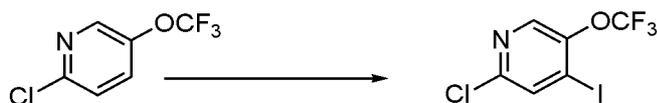
10 [01255] Смесь трет-бутил-N-[[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил]карбамата (250,00 мг, 0,80 ммоль, 1,00 экв.) в 4 н растворе HCl в диоксане (5 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 75%) в виде зеленоватого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>]  
15 218.

[01256] Получение 41: (5-(трифторметокси)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид



20

[01257] Этап 1: Получение 2-хлор-4-йод-5-(трифторметокси)пиридина

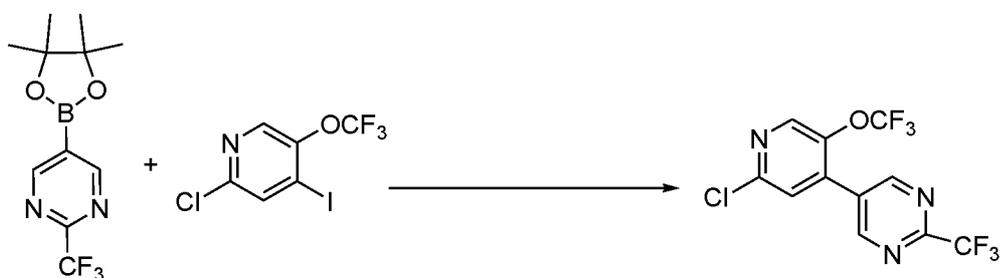


25 [01258] LDA (7,6 мл, 2М в ТГФ, 1,20 экв.) добавляли по каплям в раствор 2-хлор-5-(трифторметокси)пиридина (2,5 г, 12,65 ммоль, 1,00 экв.) в

тетрагидрофуране (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь встряхивали в течение 2 часов при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. К указанной выше смеси по каплям добавляли раствор  $\text{I}_2$  (3,5 г, 13,79 ммоль, 1,09 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь переливали в воду/лед, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (50/1), получая указанное в заголовке соединение (1,75 г, 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  324.

10

[01259]Этап 2: Получение 5-(2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина

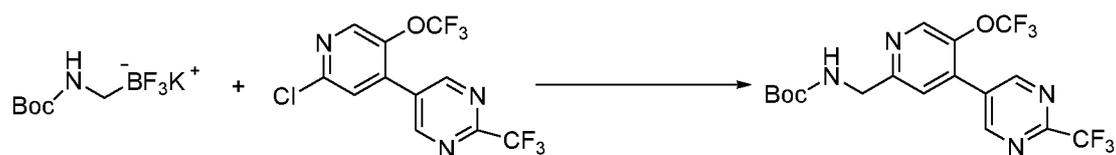


15 [01260]Смесь 2-хлор-4-йод-5-(трифторметокси)пиридина (1,5 г, 4,63 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (1,65 г, 6,06 ммоль, 1,30 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,339 мг, 0,46 ммоль, 0,01 экв.) и калия карбоната (1,28 г, 9,26 ммоль, 1,99 экв.) в диоксане (20 мл) встряхивали в течение 12 часов при  $75^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали.

20 Фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (1,0 г, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества.

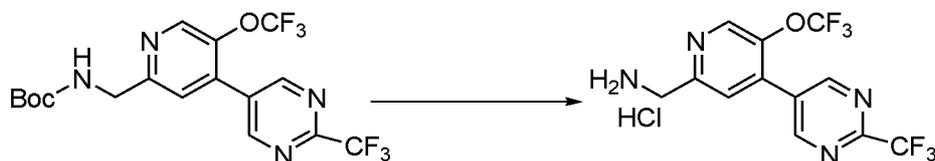
25 ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  344.

[01261]Этап 3: Получение трет-бутил-(5-(трифторметокси)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамата



[01262] Смесь 5-[2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (390 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[(трифторборануидил)метил]карбамата (350 мг, 1,47 ммоль, 1,30 экв.), натрия карбоната (359 мг, 3,38 ммоль, 2,98 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (79 мг, 0,11 ммоль, 0,09 экв.) в этаноле (5 мл)/воде (0,5 мл) встряхивали в течение 12 часов при 90°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 439.

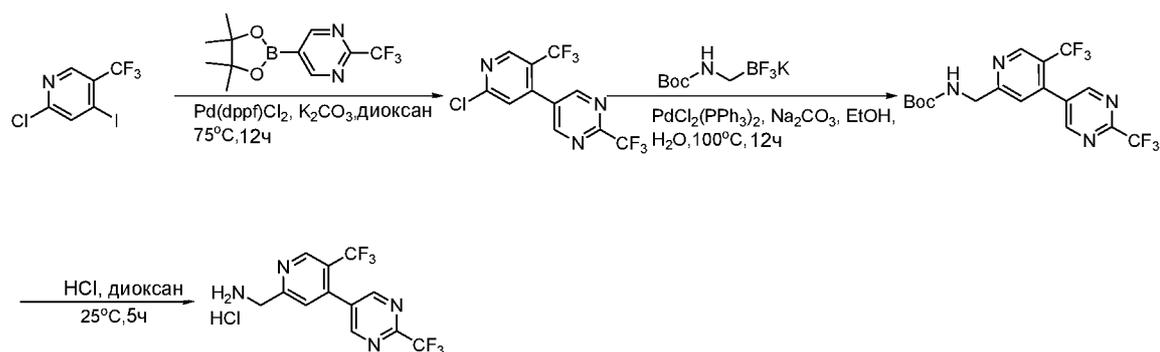
15 [01263] Этап 4: Получение (5-(трифторметокси)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида



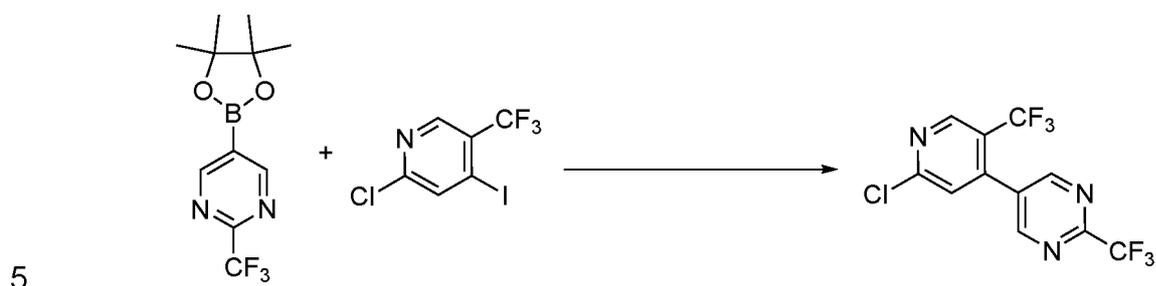
[01264] Смесь трет-бутил-N-[[5-(трифторметокси)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил]метил]карбамата (180 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в диоксане (8 мл) встряхивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Указанную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (130 мг, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 339.

25

[01265] Получение 42: (5-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид



[01266] Этап 1: Получение 5-(2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина

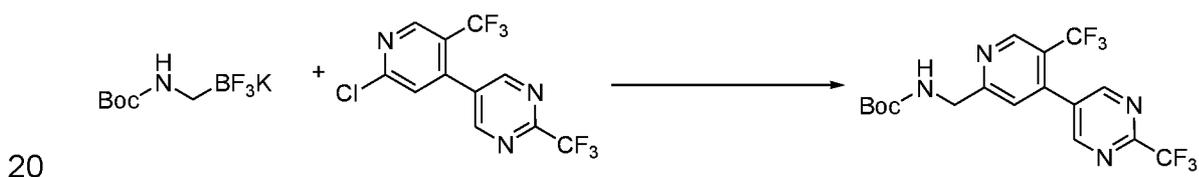


[01267] Смесь 2-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина (1,79 г, 5,82 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (3,2 г, 11,67 ммоль, 2,00 экв.), калия карбоната (1,6 г, 11,57 ммоль, 1,98 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (813 мг, 1,15 ммоль, 0,19 экв.) в диоксане (3 мл)/воде (0,3 мл) встряхивали в течение 12 часов при 75°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 328.

10

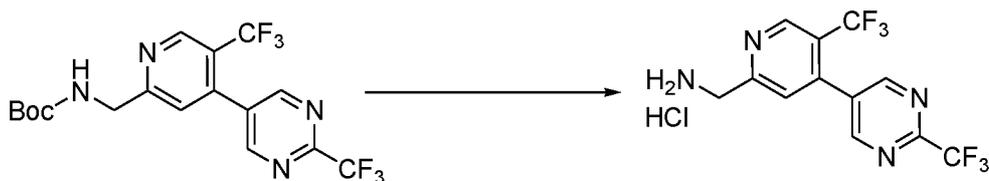
15

[01268] Этап 2: Получение трет-бутил-(5-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамата



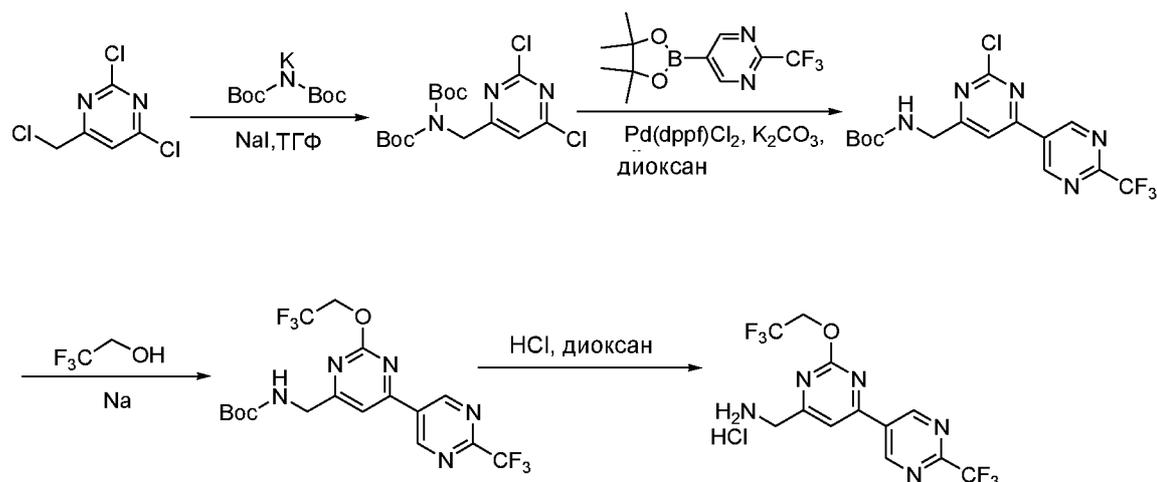
[01269] Смесь 5-[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (1,1 г, 3,35 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[(трифтор-лямбда-4-боранил)метил]карбамата (1,194 г, 5,03 ммоль, 1,50 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (471 мг, 0,67 ммоль, 0,20 экв.) и натрия карбоната (712 мг, 6,71 ммоль, 2,00 экв.) в этаноле (30 мл)/воде(3 мл) встряхивали в течение 12 часов при 100°C в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (1,0 г, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 423.

[01270] Этап 3: Получение (5-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида

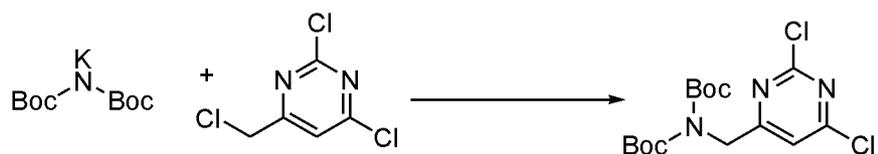


[01271] Смесь трет-бутил-N-[[5-(трифторметил)-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил]метил]карбамата (1,8 г, 4,26 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в 1,4-диоксане (30 мл) встряхивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Указанную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (1,3 г, 85%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 323.

[01272] Получение 43: (2-(2,2,2-трифторэтокси)-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метанамина гидрохлорид



[01273]Этап 1: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N'-[(3,5-дихлорфенил)метил]карбамата



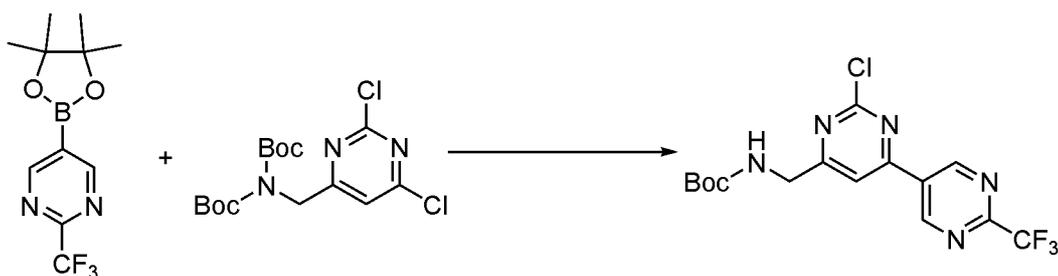
5

[01274]Смесь 2,4-дихлор-6-(хлорметил)пиримидина (4 г, 20,25 ммоль, 1,00 экв.), NaI (6,4 г, 42,69 ммоль, 2,10 экв.) и трет-бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-калийкарбамата (8,4 г, 32,89 ммоль, 1,62 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) встряхивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (3,2 г, 42%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 378.

10

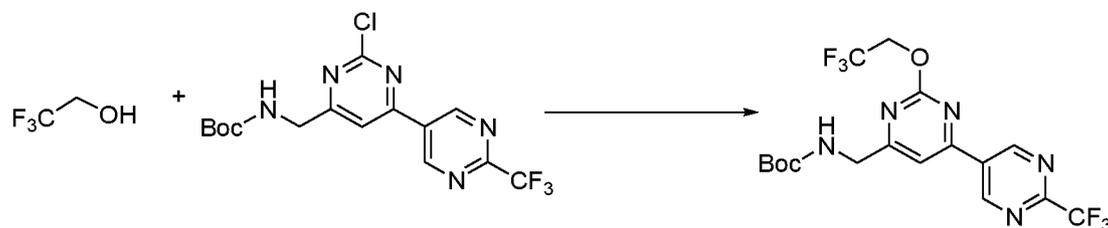
15

[01275]Этап 2: Получение трет-бутил-(2-хлор-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метилкарбамата



[01276] Смесь трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)метил]карбамата (3,0 г, 7,93 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (562 мг, 0,76 ммоль, 0,0 экв.), калия карбоната (3,3 г, 23,96 ммоль, 3,02 экв.) и 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2,19 г, 7,99 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (100 мл)/воде (10 мл) встряхивали в течение 14 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/3), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС[M+H<sup>+</sup>] 390.

[01277] Этап 3: Получение трет-бутил-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метилкарбамата



[01278] Смесь 2,2,2-трифторэтан-1-ола (8 г, 79,96 ммоль, 62,33 экв.) и Na (50 мг, 2,17 ммоль, 1,69 экв.) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К указанному выше раствору добавляли трет-бутил-N-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)карбамат (500 мг, 1,28 ммоль, 1,00 экв.) и реакцию встряхивали в течение 15 минут при 0°C. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (420 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 454.

[01279] Этап 4: Получение (2-(2,2,2-трифторэтоксид)-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метанамина гидрохлорида



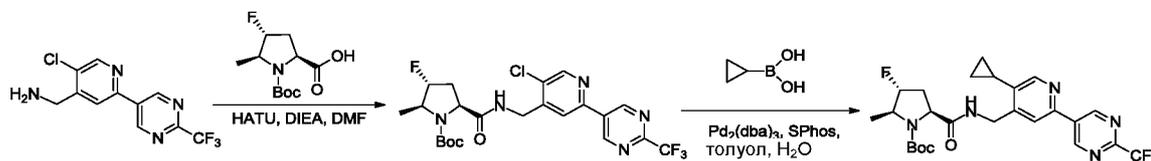
5

[01280] Смесь трет-бутил-N-[[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата (400 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.) и насыщенного 4 н раствора HCl в диоксане (15 мл) встряхивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (320 мг, 93%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 354.

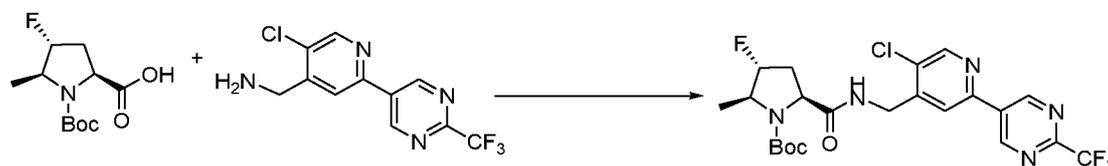
10

[01281] Получение 44: (2S,4R,5S)-N-[[5-циклопропил-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид

15



[01282] Этап 1: Получение трет-бутил-(2S,3R,5S)-5-[[[5-хлор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



20

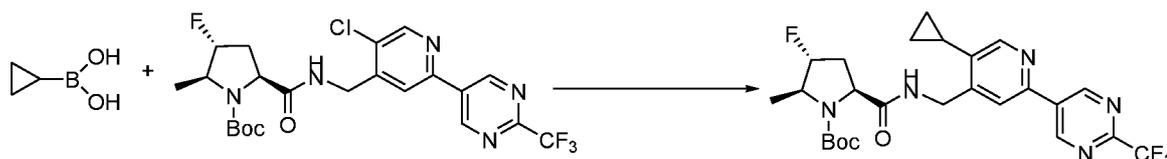
[01283] Смесь (2S,4R,5S)-1-[(трет-бутоксид)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (152 мг, 0,61 ммоль, 0,88 экв.), [5-хлор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метанамина (200 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (398 мг, 3,07 ммоль, 4,44 экв.) и HATU (352 мг, 0,92 ммоль, 1,33 экв.) в N,N-диметилформамиде (20 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разводили этилацетатом, промывали водой,

25

сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (4/1), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  518.

5

[01284] Этап 2: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-циклопропил-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



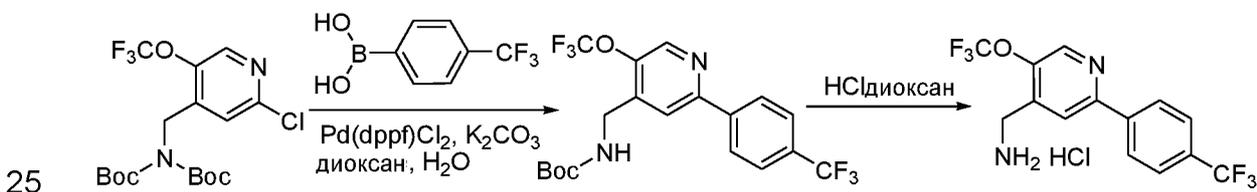
10

[01285] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-хлор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (480 мг, 0,92 ммоль, 1,00 экв.),  $Pd_2(dba)_3$  (96 мг, 0,10 ммоль, 0,11 экв.), SPhos (76 мг, 0,18 ммоль, 0,20 экв.), калия карбоната (265 мг, 1,91 ммоль, 2,06 экв.) и циклопропилборной кислоты (398 мг, 4,63 ммоль, 4,99 экв.) в толуоле (25 мл)/воде(2,5 мл) встряхивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционный раствор разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  524.

15

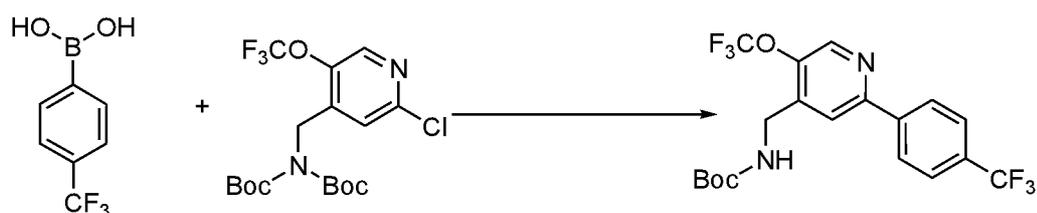
20

[01286] Получение 45: (5-(трифторметокси)-2-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид



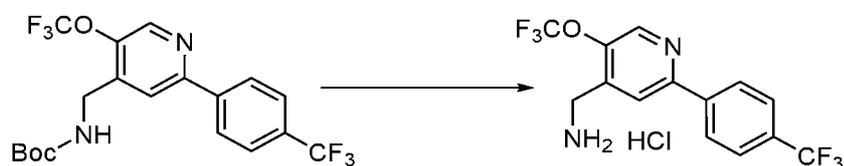
25

[01287] Этап 1: Получение трет-бутил-N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[[5-(трифторметокси)-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



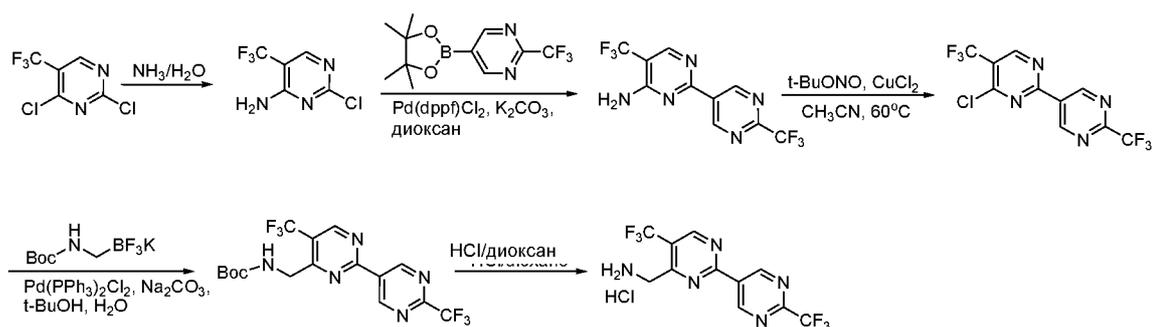
- [01288] Смесь *tert*-бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-[[2-хлор-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]метил]карбамата (500 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (86 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.), [4-(трифторметил)фенил]борной кислоты (335 мг, 1,76 ммоль, 1,50 экв.) и калия карбоната (323 мг, 2,33 ммоль, 1,99 экв.) в воде (1 мл)/диоксане (10 мл) встряхивали в течение ночи при 100°C. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (454 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 437.

- [01289] Этап 2: (5-(трифторметокси)-2-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид

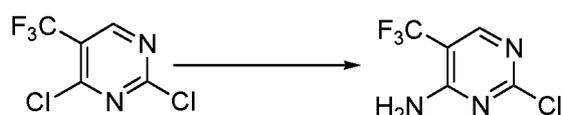


- [01290] Смесь *tert*-бутил-N-[[5-(трифторметокси)-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (560 мг, 1,28 ммоль, 1,00 экв.) в 4 н растворе HCl в диоксане (20 мл) встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 337.

- [01291] Получение 46: (2',5'-бис(трифторметил)-2,5'-бипиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид

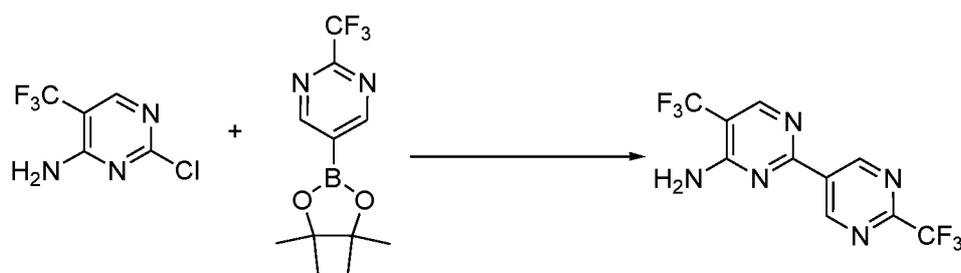


[01292] Этап 1: 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин



- 5 [01293] Раствор 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (4,7 г, 21,66 ммоль, 1,00 экв.) и аммиака (25% в метаноле, 3 мл) в тетрагидрофуране (50 мл) встряхивали в течение 4 часов при  $-5^\circ\text{C}$ . Реакционный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в
- 10 заголовке соединения (2 г, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  198.

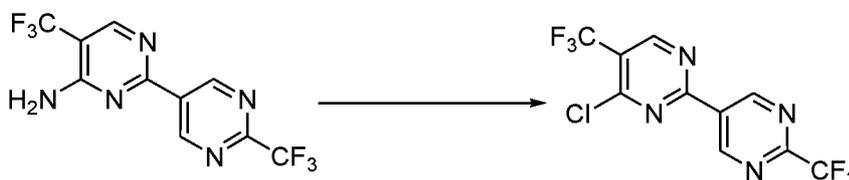
[01294] Этап 2: Получение 2',5'-бис(трифторметил)-2,5'-бипиримидин-4-амина



- 15 [01295] Смесь 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (2 г, 7,30 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (2,78 г, 14,08 ммоль, 1,92 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,74 г, 1,02 ммоль, 0,13 экв.) и калия карбоната (4,20 г, 30,41 ммоль, 4,16 экв.) в диоксане (15 мл)/воде (1,5 мл) встряхивали в течение 4 часов при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью
- 20

этилацетата/петролейного эфира (1/3), получая указанное в заголовке соединение (2,3 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 310.

[01296] Этап 3: Получение 4-хлор-2',5-бис(трифторметил)-2,5'-бипириимидина



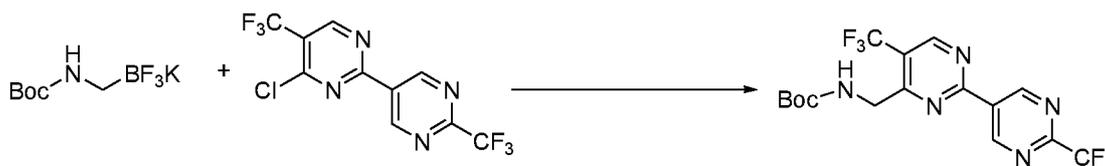
5

[01297] Смесь 2',5-бис(трифторметил)-2,5'-бипириимидин-4-амин (2,3 г, 7,43 ммоль, 1,00 экв.), CuCl<sub>2</sub> (1,49 г, 11,12 ммоль, 1,49 экв.) и трет-бутил-нитрита (1,2 г, 11,15 ммоль, 1,49 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) встряхивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 329.

10

15

[01298] Этап 4: Получение трет-бутил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата



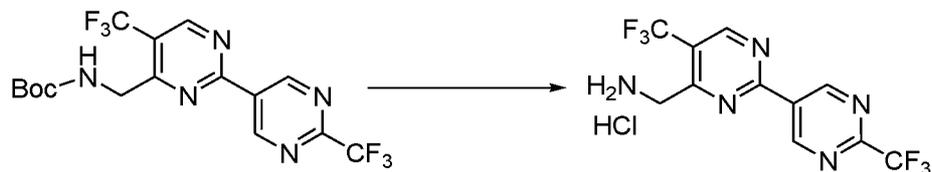
20

[01299] Смесь 4-хлор-5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидина (300 мг, 0,91 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (128 мг, 0,18 ммоль, 0,20 экв.), натрия карбоната (193 мг, 1,82 ммоль, 1,99 экв.) и калия трет-бутил-N-[[трифтор-лямбда-4-боранил]метил]карбамата (216 мг, 0,91 ммоль, 0,99 экв.) в трет-бутаноле (10 мл)/воде (1 мл) встряхивали в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью

25

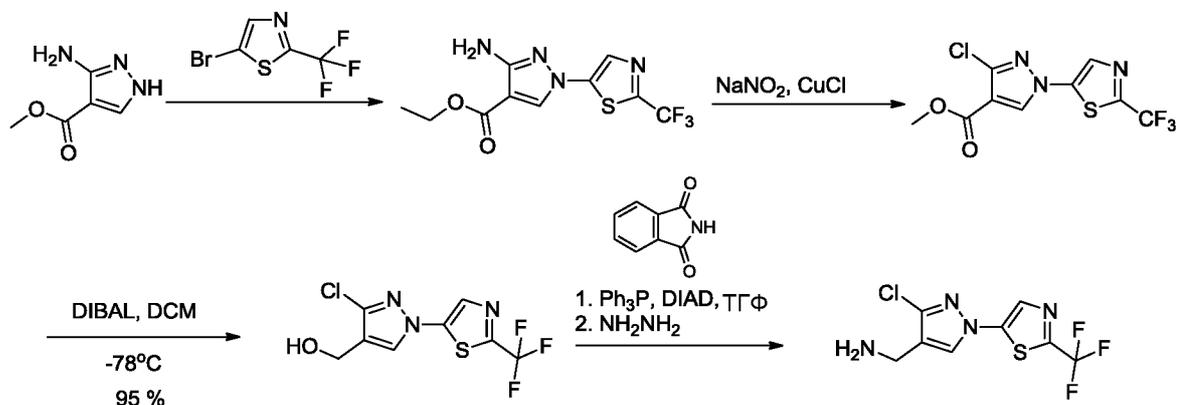
этилацетата/петролейного эфира (1/8), получая указанное в заголовке соединение (230 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  424.

5 [01300]Этап 5: (2',5-бис(трифторметил)-2,5'-бипиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид

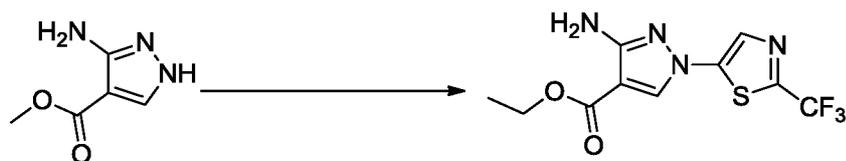


10 [01301]Смесь трет-бутил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]карбамата (230 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в 4 н растворе HCl в диоксане (10 мл) встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (230 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  324.

15 [01302]Получение 47: (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил)метанамина гидрохлорид



20 [01303]Этап 1: Получение этил-3-амино-1-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)-1H-пирозол-4-карбоксилата



[01304] В сосуд под давлением, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали этил-3-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (350 мг, 2,2559 ммоль), 5-бром-2-(трифторметил)тиазол (523 мг, 2,2559 ммоль), CuI (43 мг, 0,22559 ммоль), L-пролин (52 мг, 0,45118 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (623 мг, 4,5118 ммоль), ДМСО (1 мл). Полученный раствор встряхивали в течение 1 в течение ночи при 100 градусах Цельсия. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали водой, а затем насыщенным солевым раствором. Неочищенный продукт очищали с помощью Isco, используя 50% iPrOAc/гептан и получая 250 мг белого твердого вещества (выход 82 %).

10

[01305] Этап 2: Получение метил-3-хлор-1-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата



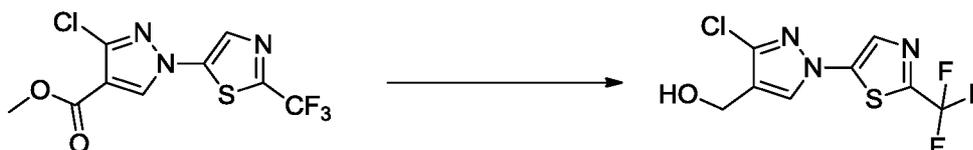
15

[01306] Раствор этил-3-амино-1-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиразол-4-карбоксилата (250 мг, 0,81630 ммоль) в HCl (2 мл, 24,36 ммоль) обрабатывали добавлением нескольких партий NaNO<sub>2</sub> (85 мг, 1,2244 ммоль) в воде (0,5 мл) при 0 градусах Цельсия. К нему добавляли меди (I) хлорид (97 мг, 0,97956 ммоль) в HCl (37% по массе) в H<sub>2</sub>O (1,25 мл, 15 ммоль) при 0 градусах Цельсия. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при 0 градусах Цельсия. Полученному раствору позволяли прореагировать в условиях встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью 50% iPrOAc/гептана, получая 150 мг продукта (региоизомеры) в виде белого твердого вещества (выход 46%).

20

25

[01307] Этап 3: Получение (3-хлор-1-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил)метанола

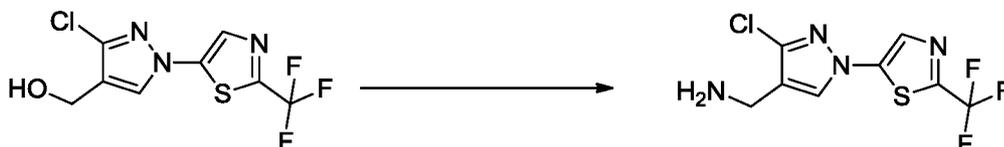


30

[01308] В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 100 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали в сосуд с закручивающейся крышкой добавляли этил-3-хлор-1-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиразол-4-карбоксилат (165 мг, 0,50660 ммоль), ДХМ (10 мл). Затем к ним добавляли DIBAL-H 1,0 М в ДХМ (1 мл, 1 ммоль) при -78 градусах Цельсия. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при -78 градусах Цельсия на бане с жидким азотом. Затем реакцию гасили добавлением 3 мл метанола. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок промывали с помощью iPrOAc, получая желтое твердое вещество в виде 140 мг чистого продукта (выход 97%).

10

[01309] Этап 4: Получение (3-хлор-1-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанамина



15

[01310] В круглодонный сосуд, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали [3-хлор-1-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиразол-4-ил]метанол (100 мг, 0,35253 ммоль), 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (78 мг, 0,52880 ммоль), PPh<sub>3</sub> (139 мг, 0,52880 ммоль), оксолан (1 мл). Затем к ним по каплям добавляли DIAD (0,1 мл, 0,52880 ммоль) в условиях встряхивания при 0 градусах Цельсия. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили 80 мл насыщенного солевого раствора. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x60 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 3x100 мл насыщенного солевого раствора. Указанную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем с изопропилацетатом/гептаном. Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом, получая белое твердое вещество 140 мг.

20

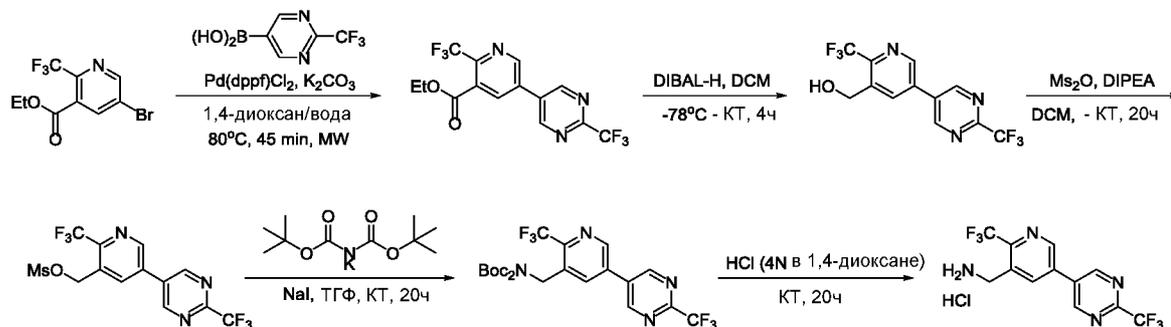
25

30

[01311] В круглодонный сосуд объемом 100 мл помещали 2-[[3-хлор-1-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиразол-4-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион (140 мг, 0,3634 ммоль), MeOH (5 мл, 123,49 ммоль), NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (, 3,634 ммоль). Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при 50 градусах Цельсия на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разводили с

помощью EtOAc. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Это приводило к образованию 60 мг продукта (выход 58%).

[01312]Получение 48: (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метанамина гидрохлорид



5

[01313]Этап 1: Получение этил-2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)никотината



10

[01314]Этил-5-бром-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 3,35 ммоль, 1,0 экв.), [2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]борную кислоту (772 мг, 4,03 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (248 мг, 0,34 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (937 мг, 6,71 ммоль, 2 экв.) загружали в сосуд для микроволнового облучения и продували в атмосфере азота. Добавляли дегазированный 1,4-диоксан (17 мл) и воду (1,7 мл) и указанную смесь встряхивали в течение 45 минут при 80°C в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью iPrOAc. Фильтрат разделяли водой и экстрагировали с помощью iPrOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, элюируя iPrOAc/гептаном (0-40%), получая указанное в заголовке соединение (1,20 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 366.

15

20

25

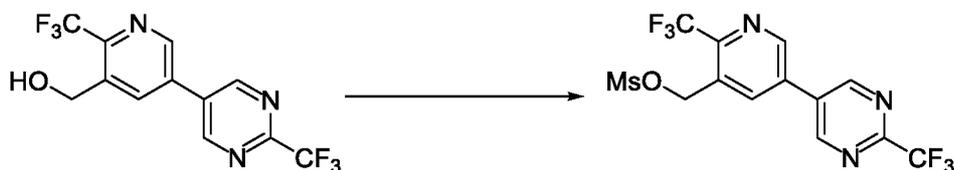
[01315]Этап 2: Получение (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метанола



[01316] Диизобутилалюминия гидрид (1,0 М в толуоле) (8,20 мл, 8,20 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору этил-2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,20 г, 3,30 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (16 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Указанную смесь оставляли согреваться до комнатной температуры (КТ) в течение 4 ч. Реакцию гасили  $i\text{PrOAc}$  при  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли насыщенный раствор сегнетовой соли и указанную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и водный слой экстрагировали с помощью  $i\text{PrOAc}$  (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем, элюируя  $i\text{PrOAc}$ /гептаном (0-40%), получая указанное в заголовке соединение (673 мг, 63%) в виде темно-оранжевого осадка. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  324.

15

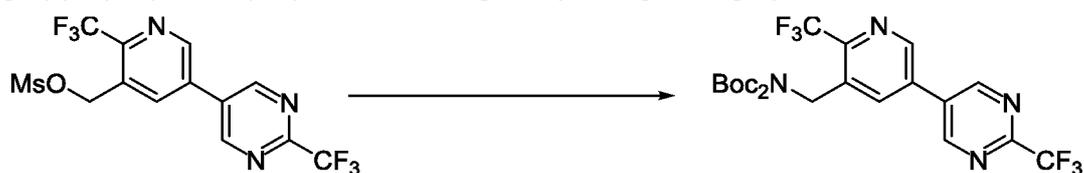
[01317] Этап 3: Получение (2-(трифторметил)-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метилметансульфоната



[01318] Метансульфоново́й кислоты ангидрид (561 мг, 3,12 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору [2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метанола (673 мг, 2,08 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (1,09 мл, 6,25 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (7 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Указанную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором и высушивали их над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (907 мг, 109%) в виде неочищенного оранжевого липкого масла. Неочищенный продукт использовали как таковой. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  402.

30

[01319]Этап 4: Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[[2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]карбамат



5 [01320]Калия бис(Вос)амид (865 мг, 3,39 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к смеси [2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метилметансульфоната (907 мг, 2,26 ммоль, 1,0 экв.) и натрия йодида (359 мг, 2,37 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли в воде/iPrOAc и экстрагировали с помощью iPrOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором и высушивали их над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя iPrOAc/гептаном (0-40%), получая указанное в заголовке соединение (838 мг, 71%) в виде белой пены. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 522.

15

[01321]Этап 5: Получение (2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил)метанамина гидрохлорида

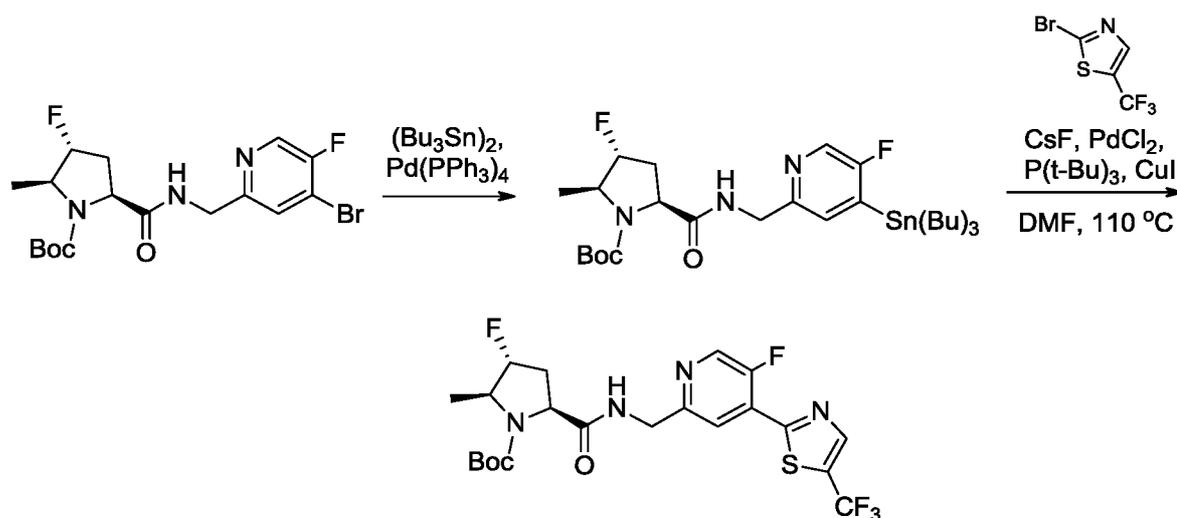


20 [01322]Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[[2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]карбамат (838 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.) встряхивали в HCl (4 н в 1,4-диоксане) (8,02 мл, 32,08 ммоль, 20 экв.) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (575 мг, 100%) в виде неочищенной белой пены. Неочищенный продукт использовали как таковой. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 323.

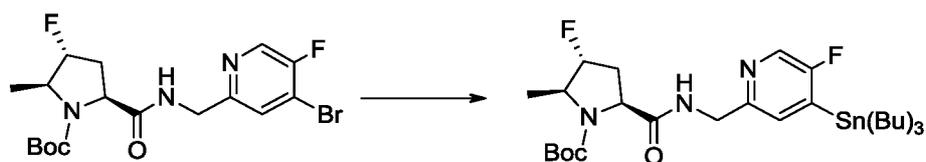
25

[01323]Получение 49: (2S,3R,5S)-трет-бутил-3-фтор-5-(((5-фтор-4-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат

30

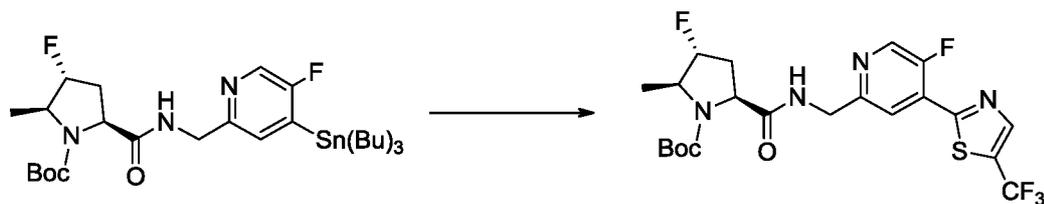


[01324] Этап 1: Получение (2S,3R,5S)-трет-бутил-3-фтор-5-(((5-фтор-4-  
5 (трибутилстанил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-  
карбоксилата



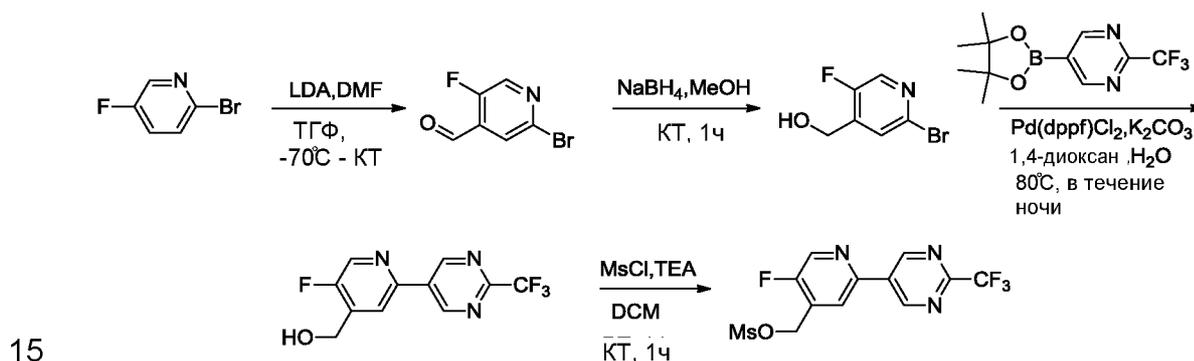
[01325] (2S,3R,5S)-трет-бутил-5-(((4-бром-5-фторпиридин-2-  
10 ил)метил)карбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (1 г, 2,3 ммоль, 1  
экв.), бис(трибутил-олово) (3,5 мл, 6,9 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (162 мг, 0,23  
ммоль, 0,1 экв.) растворяли в толуоле (12 мл) и оставляли встряхиваться при  
100 °С. Через 3 ч добавляли еще 0,1 экв. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Еще через 5 ч материал  
15 очищали путем флеш-хроматографии (0→100% iPrOAc/гептаны), получая  
указанный продукт (1,5 г, 73%).

[01326] Этап 2: Получение (2S,3R,5S)-трет-бутил-3-фтор-5-(((5-фтор-4-(5-  
(трифторметил)тиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-  
карбоксилата

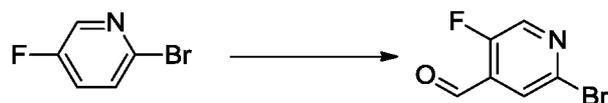


[01327](2S,3R,5S)-трет-бутил-3-фтор-5-(((5-фтор-4-(трибутилстаннил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-5-(трифторметил)тиазол (72 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (0,5 мл). Добавляли CsF (94 мг, 0,6 ммоль, 2 экв.), затем PdCl<sub>2</sub> (5,6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), затем три-третбутилфосфин (0,06 мл, 1М, 0,2 экв.) и CuI (12 мг, 0,06 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разводили водой и ДХМ и экстрагировали 2 раза с помощью ДХМ и затем концентрировали. Осадок очищали путем флеш-хроматографии (0→100% iPrOAc/гептаны), получая указанный продукт (82 мг, 52%).

[01328]Получение 50: (5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилметансульфонат



[01329]Этап 1: Получение 2-бром-5-фторизоникотинальдегида

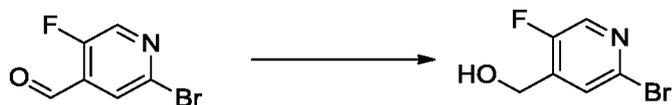


20 [01330]В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 2 л, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-5-фторпиридин (95 г, 539,82 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (950 мл) с последующим добавлением по каплям LDA (2 М в тетрагидрофуране) (326 мл) в условиях встряхивания при -70°C. Полученный раствор встряхивали при -70°C в течение 1 ч. В эту смесь добавляли N,N-диметилформамид (81 г, 1,11 моль, 2,00 экв.) при -70°C. Реакцию согревали до комнатной температуры, гасили добавлением 950 мл воды и экстрагировали с помощью 3x700 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью 3x700 мл насыщенного солевого раствора, сушили над

25

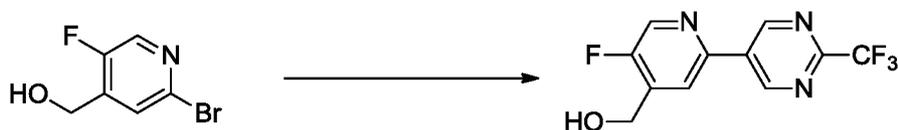
безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадки собирали путем фильтрации и высушивали, получая 80 г (73%) 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества.

5 [01331]Этап 2: Получение (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанола



10 [01332]В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 2 л помещали 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегид (80 г, 392,16 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (800 мл) с последующим добавлением частями  $\text{NaBH}_4$  (18 г, 475,81 ммоль, 1,20 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили добавлением 800 мл воды, концентрировали под вакуумом и фильтровали. Отфильтрованный осадок высушивали в печи при пониженном давлении, получая  
15 вещества.

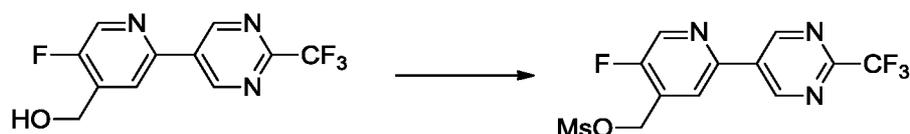
[01333]Этап 3: Получение (5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метанола



20

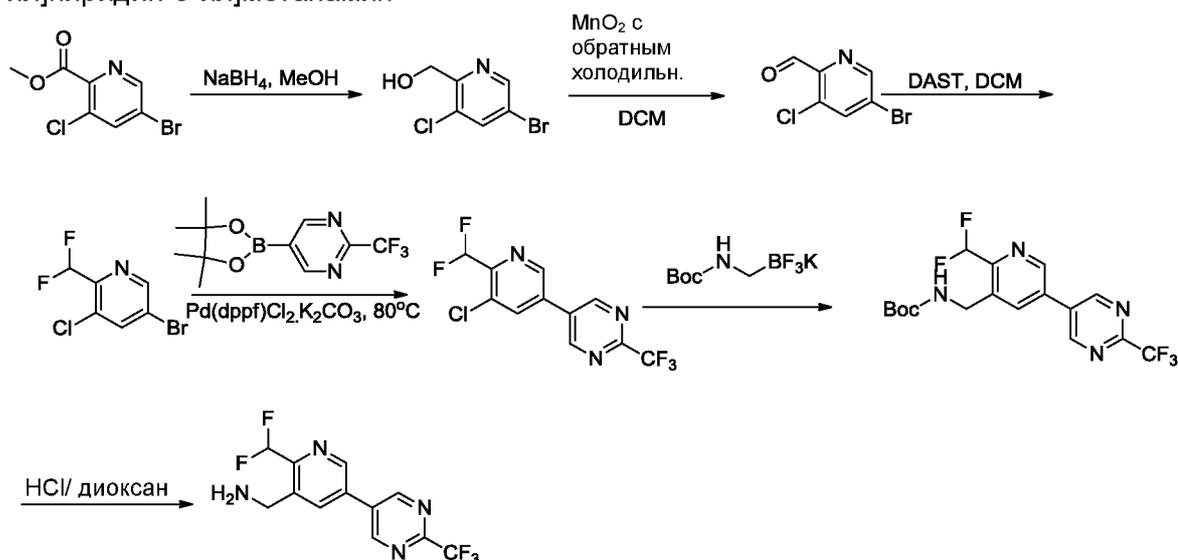
[01334]В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 2 л, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метанол (60 г, 291,25 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (900 мл), воду (90 мл),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (120,6 г, 866,30 ммоль, 3,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин (96 г, 350,30 ммоль, 1,20 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (21,3 г, 29,11 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор встряхивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (0:1-2:3). Неочищенный продукт промывали с помощью 1x300 мл гексана и высушивали, получая 79 г  
25 (неочищенного) [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола в виде белого твердого вещества.  
30

[01335] Этап 4: Получение (5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилметансульфоната



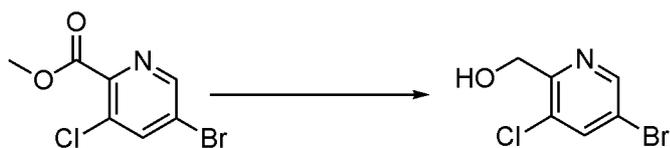
- 5 В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 2 л помещали [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанол (75 г, 274,54 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (750 мл) и ТЭА (83,2 г, 822,22 ммоль, 3,00 экв.) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (47,1 г, 411,17 ммоль, 1,50 экв.) в условиях встряхивания при 0°C. Полученный раствор встряхивали при комнатной
- 10 температуре в течение 1 ч, гасили добавлением 750 мл воды и экстрагировали с помощью 3x250 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали с помощью 3x500 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок промывали с
- 15 осадок высушивали, получая 36 г (37%) [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метилметансульфоната в виде белого твердого вещества.

[01336] Получение 51: [2-(дифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метанамин



20

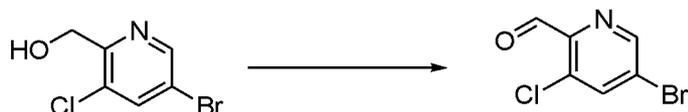
[01337] Этап 1: Получение (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола



[01338]  $\text{NaBH}_4$  (6 г, 158,52 ммоль, 3,97 экв.) добавляли к раствору метил-5-бром-3-хлорпиридин-2-карбоксилата (10 г, 39,92 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (150 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь встряхивали в течение 3 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили водой, разводили этилацетатом, промывали насыщенным раствором натрия бикарбоната и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (8,9 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  224.

10

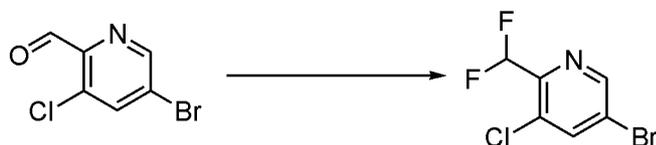
[01339] Этап 2: Получение 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбальдегида



[01340] Смесь (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (2 г, 8,99 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{MnO}_2$  (7,77 г, 89,34 ммоль, 9,94 экв.) и дихлорметана (150 мл) встряхивали в течение ночи при  $40^\circ\text{C}$ . Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  222.

20

[01341] Этап 3: Получение 5-бром-3-хлор-2-(дифторметил)пиридина

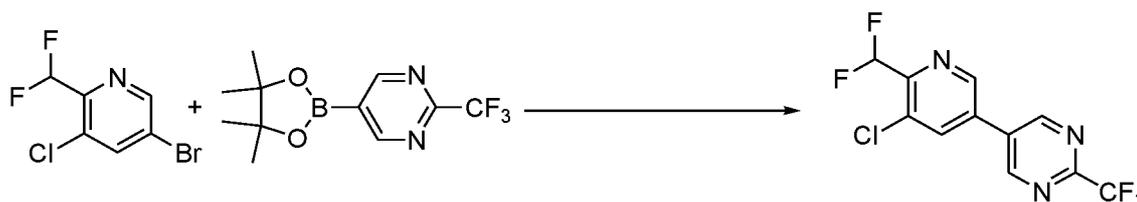


25

[01342] DAST (2,39 г, 14,85 ммоль, 2,98 экв.) добавляли по каплям в раствор 5-бром-3-хлорпиридин-2-карбальдегида (1,1 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили

насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/20). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (900 мг, 74%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 244.

[01343] Этап 4: Получение 5-[5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(трифторметил)пиримидина

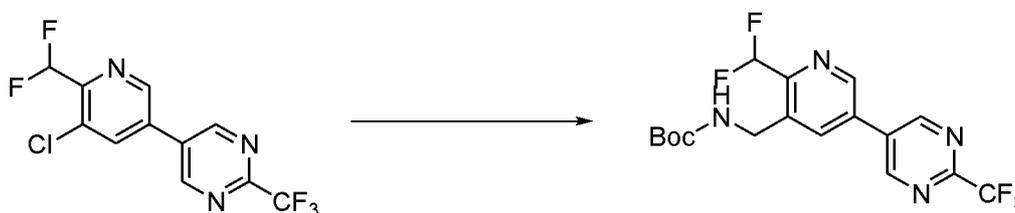


10

[01344] Смесь 5-бром-3-хлор-2-(дифторметил)пиридина (1 г, 4,13 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 мг, 0,08 ммоль, 0,02 экв.), калия карбоната (1,7 г, 12,30 ммоль, 2,98 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (1,345 г, 4,91 ммоль, 1,19 экв.) и диоксана (50 мл) встряхивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (850 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 310.

20

[01345] Этап 5: Получение трет-бутил-N-[[2-(дифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метил]карбамата

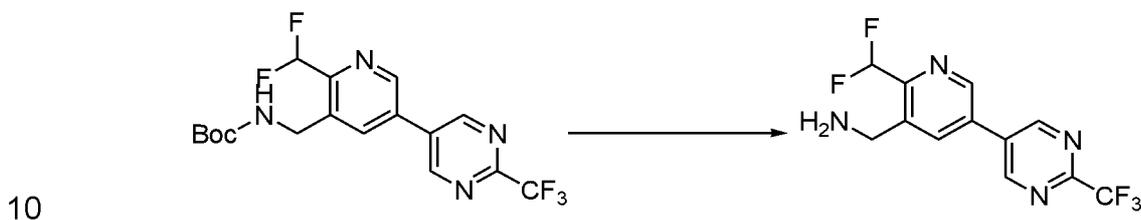


25

[01346] Смесь 5-[5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (680 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.), калия трет-бутил-N-[[трифторборануидил]метил]карбамата (2,599 г, 10,96 ммоль, 4,99 экв.), прекатализатора SPhos третьего поколения (342 мг, 0,44 ммоль, 0,20 экв.), SPhos

(180 мг, 0,44 ммоль, 0,20 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,430 г, 4,39 ммоль, 2,00 экв.) в этаноле/воде (10 мл/5 мл) встряхивали в течение ночи при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 9%) в виде желтого масла. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  405.

[01347]Этап 6: Получение [2-(дифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метанамина

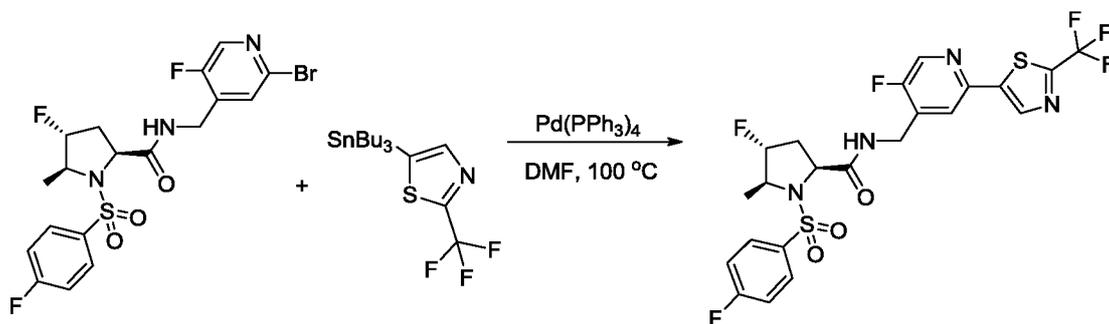


[01348]Смесь трет-бутил-N-[[2-(дифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]метил]карбамата (80 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), 4 *n* HCl (газ) в 1,4-диоксане (15 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  305.

15

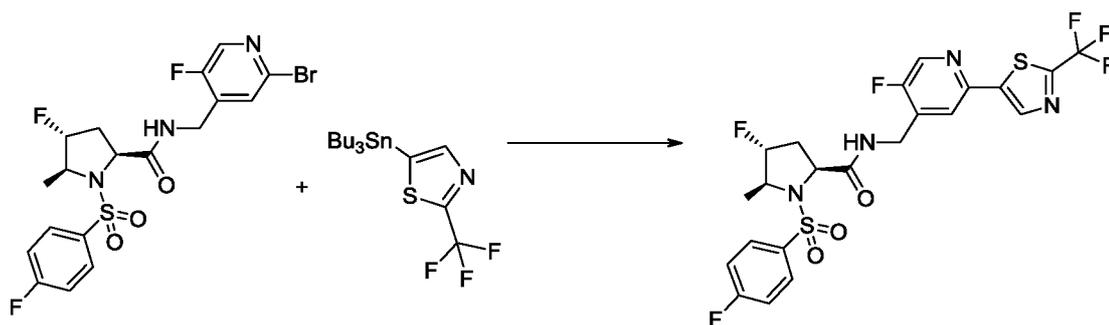
[01349]Пример 93: (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид

20

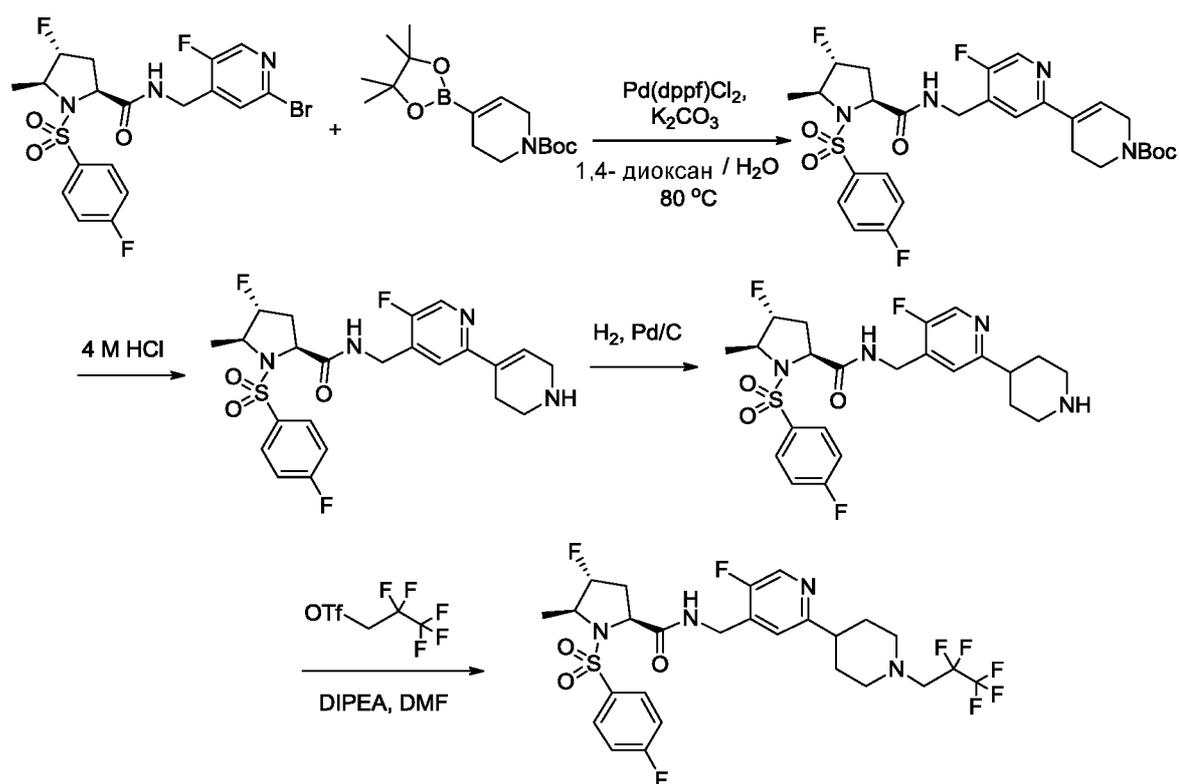


[01350]Этап 1: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид

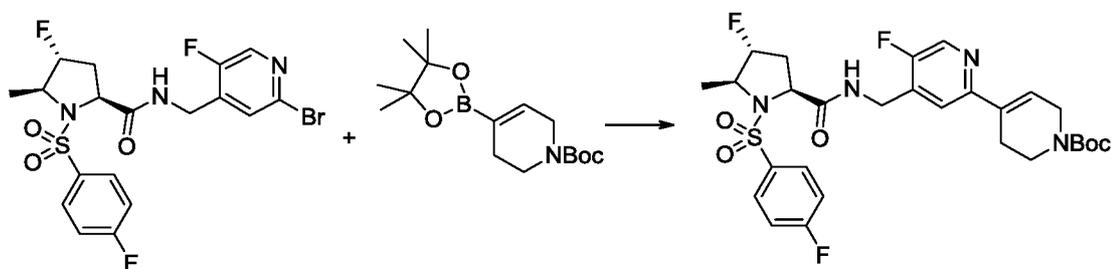
25



- [01351] 5-(трибутилстаннил)-2-(трифторметил)тиазол (135 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.),  
 (2S,4R,5S)-N-((2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и палладия тетракис(трифенилфосфин) (70 мг, 0,06 ммоль, 0,3 экв.) растворяли в ДМФА (2 мл) в сосуде для микроволнового облучения и нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 60 минут. Раствор фильтровали через целит и очищали путем ВЭЖХ, получая конечный продукт (115 мг, 41%). ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 565,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,71 – 8,51 (m, 2H), 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 2H), 7,62 – 7,38 (m, 2H), 5,02 – 4,79 (m, 1H), 4,69 – 4,34 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,06 – 3,85 (m, 1H), 2,45 – 2,02 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,9 Гц, 3H).
- 15 [01352] Пример 94: (2S,4R,5S)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-пиперидил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид



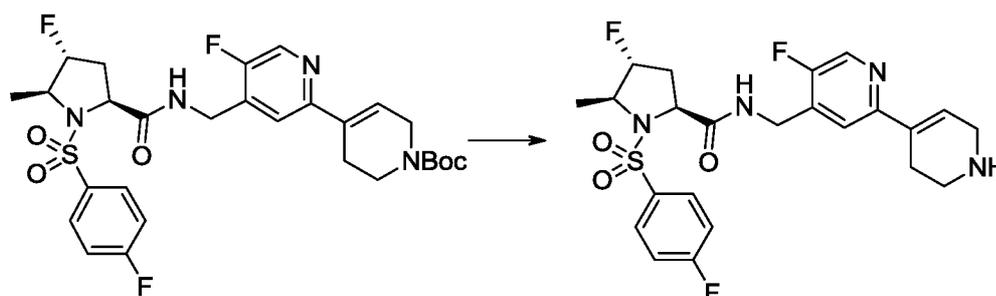
[01353] Этап 1: Получение трет-бутил-5-фтор-4-(((2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метил)-5',6'-дигидро-  
5 [2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата



[01354] (2S,4R,5S)-N-((2-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (390 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.),  
10 трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (270 мг, 0,9 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, (67 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (330 мг, 2,4 ммоль, 3 экв.) взвешивали в сосуд для микроволнового облучения и добавляли диоксан (4 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 30 минут. К  
15 реакционной смеси добавляли воду и раствор экстрагировали 2x с помощью iPrOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок

очищали путем флеш-хроматографии (0→10% MeOH/ДХМ), получая указанный продукт (344 мг, 72%).

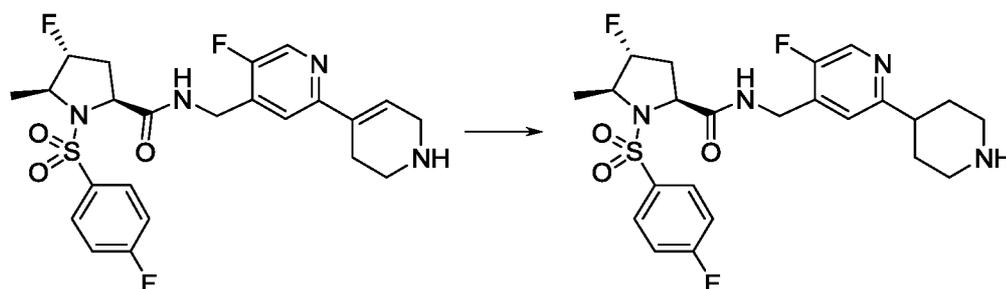
5 [01355]Этап 2: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид



10 [01356]Трет-бутил-5-фтор-4-(((2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат (344 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (3 мл) и по каплям добавляли HCl (1,5 мл, 4 М в диоксане). Через 2 ч реакция завершалась и формировался осадок. Реакционную смесь концентрировали и переносили на следующий этап в неочищенном виде.

15

[01357]Этап 3: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(пиперидин-4-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

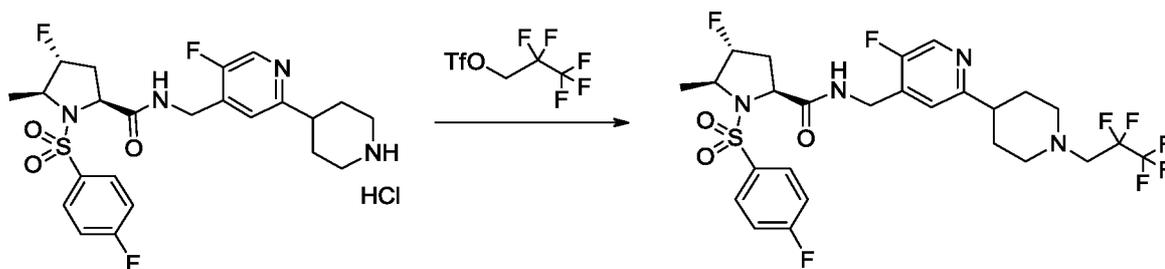


20

[01358](2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (230 мг, 0,47 ммоль) растворяли в MeOH (3,5 мл). Добавляли Pd/C (прибл. 50 мг), а затем 4 М HCl в диоксане (0,06 мл) и реакционную смесь соединяли с баллоном с

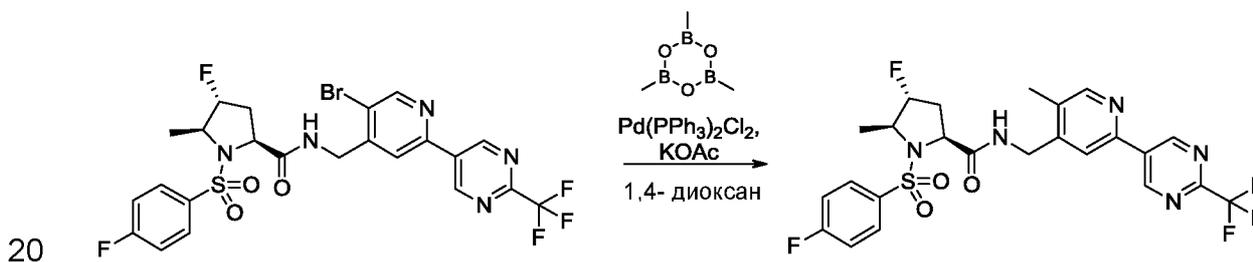
водородом и оставляли встряхиваться в течение 48 ч. Раствор фильтровали через целит и продолжали использовать в неочищенном виде.

[01359] Этап 4: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидин-4-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

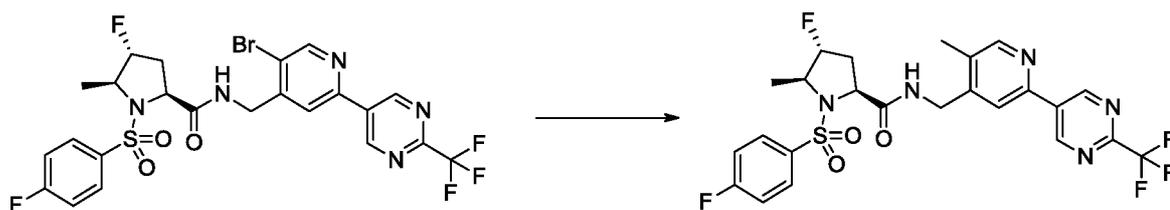


[01360] (2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(пиперидин-4-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (35 мг, 0,065 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (0,3 мл). Добавляли 2,2,3,3,3-пентафторпропилтрифторметансульфонат (38 мг, 0,13 ммоль, 2 экв.), а затем диизопропилэтиламин (42 мг, 0,33 ммоль, 5 экв.), и реакцию оставляли встряхиваться в течение 24 ч. Раствор очищали путем ВЭЖХ, получая конечный продукт (7,2 мг, 18%). ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 629,2.

[01361] Пример 100: (2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метил-N-((5-метил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид

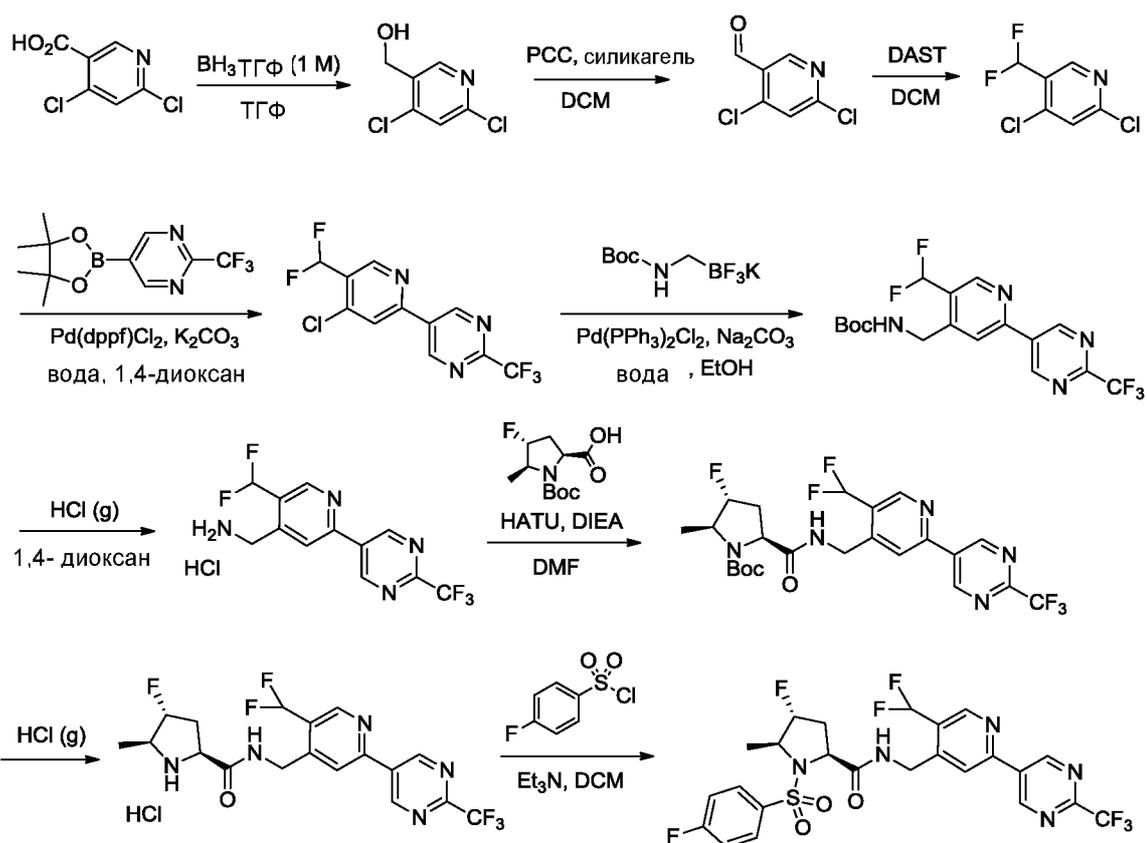


[01362] Этап 1: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метил-N-((5-метил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид

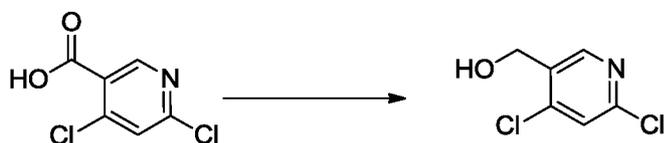


- [01363](2S,4R,5S)-N-((5-бром-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (30 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.), триметилбороксин (9 мг, 0,07 ммоль, 1,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мг, 0,005 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (14 мг, 0,15 ммоль, 3 экв.) растворяли в диоксане (1,2 мл) и воде (0,3 мл), затем нагревали при 100°C в течение 20 ч. Раствор очищали путем ВЭЖХ, получая конечный продукт (4,6 мг, 17%). ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 556,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,63 (s, 2H), 8,95 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,66 – 8,52 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,57 – 7,37 (m, 2H), 4,90 (dd, *J* = 51,4, 2,9 Гц, 1H), 4,45 (ddd, *J* = 66,2, 16,9, 5,8 Гц, 2H), 4,27 (dd, *J* = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 1H), 2,37 (s, 5H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

- [01364]Пример 102: (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



[01365] Этап 1: Получение (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола



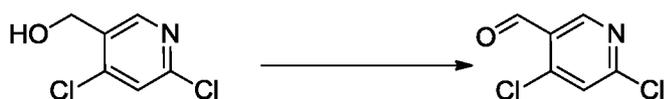
5

[01366] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 5000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 4,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (95 г, 494,79 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (1000 мл) с последующим добавлением по каплям  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 М) (2111 мл, 4,20 экв.) в условиях встряхивания при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь встряхивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение ночи, гасили добавлением 1000 мл воды/льда и экстрагировали с помощью  $3 \times 1000$  мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая 78,4 г (89%) (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанол в виде белого твердого вещества.

10

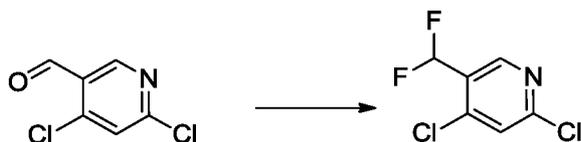
15

[01367] Этап 2: Получение 4,6-дихлорпиридин-3-карбальдегида



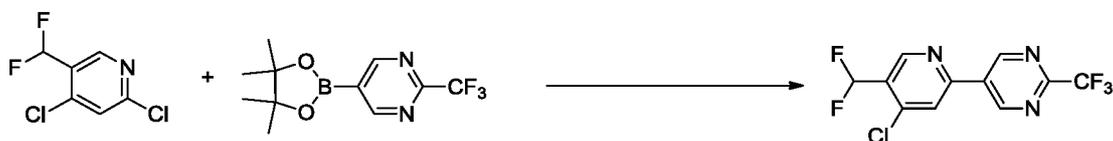
[01368] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали (4,6-дихлорпиридин-3-ил)метанол (78,4 г, 440,41 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1000 мл), PCC (284,83 г, 1,32 моль, 3,00 экв.) и силикагель (235 г). Полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (0:1-1:6), получая 62 г (80%) 4,6-дихлорпиридин-3-карбальдегида в виде белого твердого вещества.

[01369] Этап 3: Получение 2,4-дихлор-5-(дифторметил)пиридина



[01370] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 4000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 4,6-дихлорпиридин-3-карбальдегид (62 г, 352,27 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (1000 мл) с последующим добавлением по каплям DAST (113,7 г, 705,38 ммоль, 2,00 экв.) в условиях встряхивания при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор встряхивали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение еще 3 ч, гасили добавлением по каплям 500 мл воды в условиях встряхивания и экстрагировали с помощью 3x500 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (0:1-1:0), получая 36 г (52%) 2,4-дихлор-5-(дифторметил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества.

[01371] Этап 4: Получение 5-[4-хлор-5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



30

[01372] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 2,4-дихлор-5-(дифторметил)пиридин (36 г, 181,82 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (1800 мл), воду (180 мл), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин (60 г, 218,94 ммоль, 1,20 экв.), калия карбонат (78 г, 564,36 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 г, 18 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор встряхивали при 80°C в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (0:1-5:95), получая 28 г (50%) 5-[4-хлор-5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина в виде белого твердого вещества.

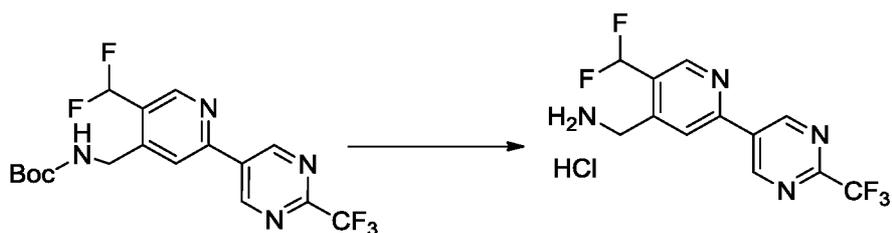
[01373] Этап 5: Получение трет-бутил-N-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата



[01374] В 4-горлый круглодонный сосуд объемом 3000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали 5-[4-хлор-5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидин (20 г, 64,59 ммоль, 1,00 экв.), этанол (2000 мл), воду (400 мл), калия трет-бутил-N-[(трифторметил)боранил]метил]карбамат (20 г, 84,36 ммоль, 1,30 экв.), натрия карбонат (22 г, 207,57 ммоль, 3,20 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 г, 7,12 ммоль, 0,11 экв.). Реакционную смесь сначала встряхивали при комнатной температуре в течение 30 минут, потом при 80°C в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (0:1-1:6), получая 14 г (54%) трет-бутил-N-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата в виде светло-желтого твердого вещества.

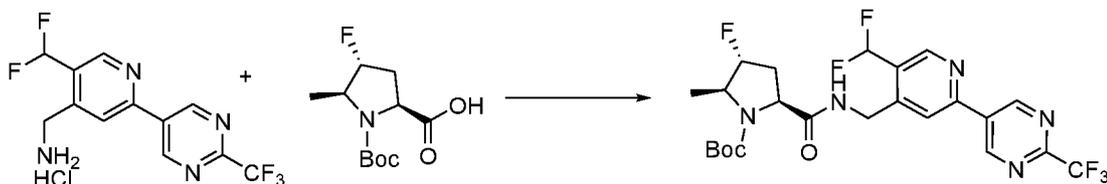
30

[01375] Этап 6: Получение [5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида



[01376] В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 1000 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[[5-  
 5 (дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамат (30 г, 74,20 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (500 мл). В указанную выше реакционную смесь вводили HCl (газ). Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали под вакуумом и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали с помощью 1x300 мл EA и  
 10 высушивали, получая 20,37 г (81%) [5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+HCl+H<sup>+</sup>] 305.

[01377] Этап 7: Получение (2S,3R,5S)-трет-бутил-5-((5-(дифторметил)-2-(2-  
 15 (трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилкарбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



[01378] Смесь (2S,4R,5S)-1-[(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-5-  
 20 метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (13,60 г, 55,00 ммоль, 1,00 экв.), NATU (31,37 г, 82,50 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (21,33 г, 165,03 ммоль, 3,00 экв.) и [5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида (18,74 г, 55,00 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (150 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили  
 25 этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира

(1/1), получая указанное в заголовке соединение (25 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  534.

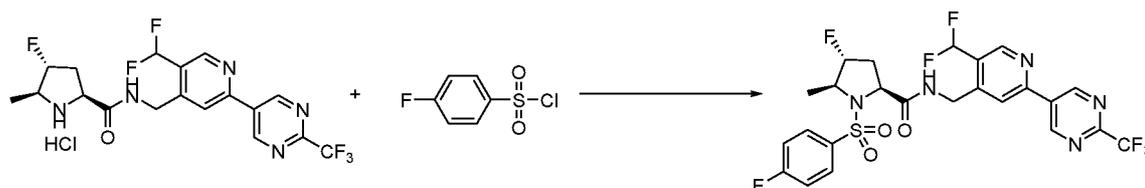
[01379] Этап 8: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-(дифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида



[01380]

10 [01381] Смесь трет-бутил-*N*-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамата (25 г, 61,83 ммоль, 1,00 экв.) и насыщенного HCl (газ) в 1,4-диоксане (500 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (20 г, 95%) в виде белого  
15 твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  434.

[01382] Этап 9: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-(дифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



20

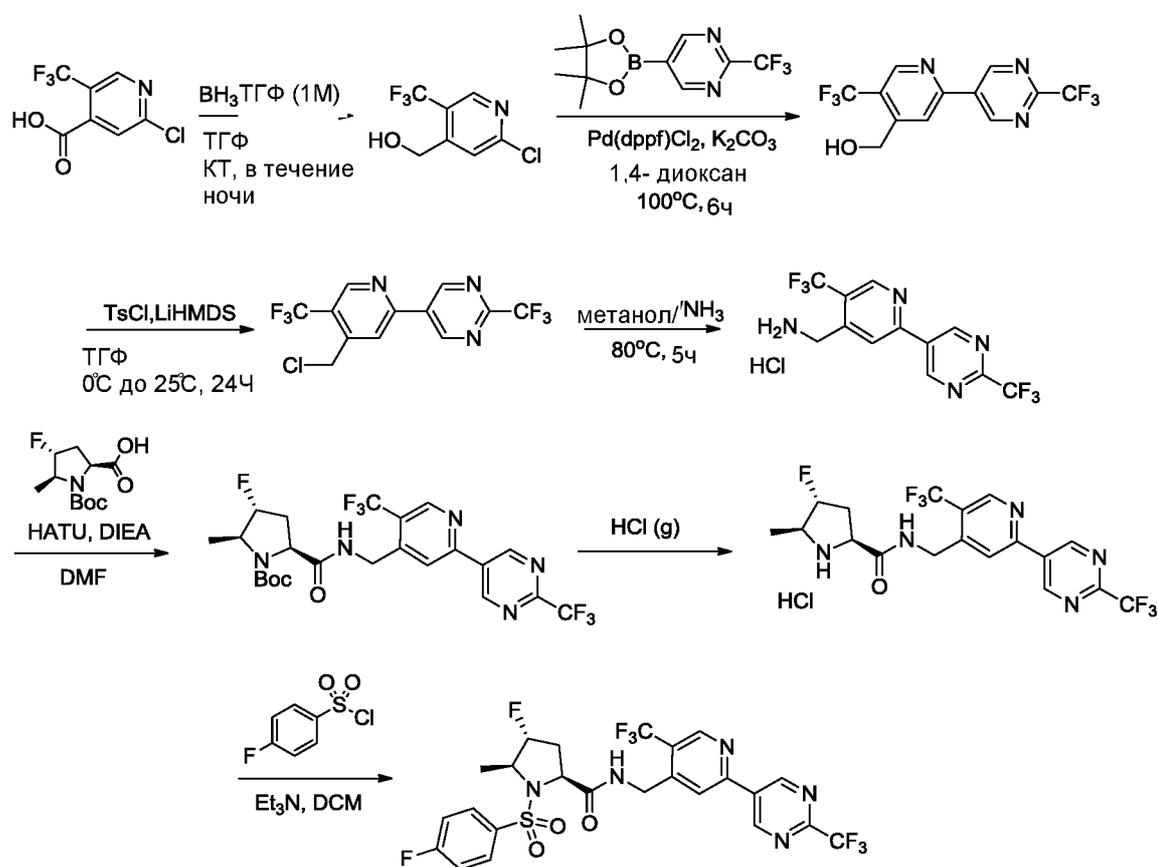
[01383]

[01384] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (22 г, 50,77 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (15,5 г, 153,18 ммоль, 3,00 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (20 г, 102,76 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (500 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали

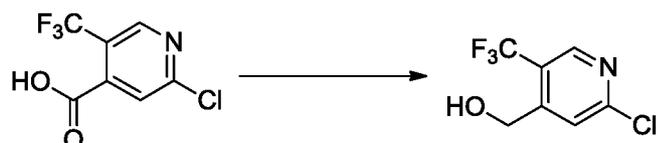
25

на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (25 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 592. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,70 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,75 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,41 - 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

10 [01385]Пример 103: (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-*N*-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



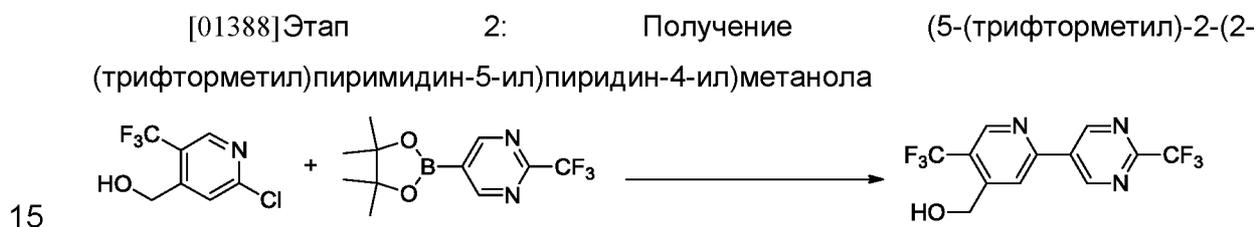
[01386]Этап 1: Получение (2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)метанола



15

[01387]В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 250 мл, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-хлор-5-

(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (4,5 г, 19,95 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) с последующим добавлением по каплям  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$  (1 М) (40 мл, 2,00 экв.) в условиях встряхивания при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. Полученный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили добавлением 10 мл метанола при  $0^\circ\text{C}$ , концентрировали под вакуумом и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:10), получая 3 г (неочищенного) [2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола в виде белого твердого вещества.



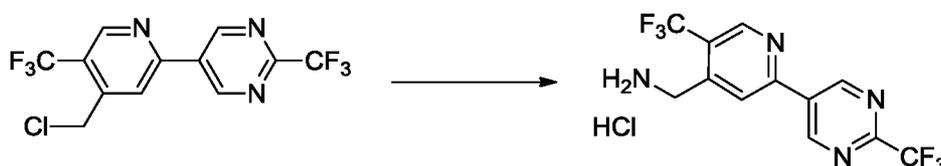
[01389] В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 3 л, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали [2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанол (75,6 г, 357,33 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (1,5 L), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин (110 г, 401,39 ммоль, 1,20 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (148 г, 1,06 моль, 3,00 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (13 г, 17,77 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор встряхивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 6 ч в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали с помощью 2x300 мл EA. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5-1/2), получая 90 г (78%) [5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола в виде белого твердого вещества.

30 [01390] Этап 3: Получение 5-[4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



[01391] В круглодонный трехгорлый сосуд объемом 2 л, который продували и держали в инертной атмосфере азота, помещали раствор [5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанола (80 г, 247,53 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (800 мл) с последующим добавлением LiHMDS (1 моль/л) (322 мл, 1,30 экв.) по каплям в условиях встряхивания при 0°C. Указанную смесь встряхивали при 0°C в течение 1 ч. В эту смесь частями добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (61,2 г, 321,01 ммоль, 1,30 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали при температуре от 0°C до 25°C в течение 24 ч, охлаждали до 0°C, гасили добавлением 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3x500 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая 30 г (35%) 5-[4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина в виде светло-желтого твердого вещества.

[01392] Этап 4: Получение [5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида



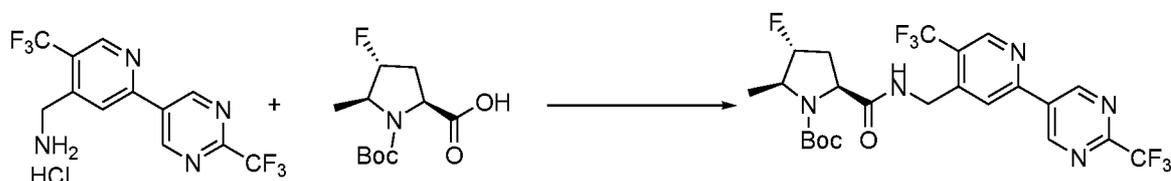
20

[01393] В герметизированную пробирку объемом 200 мл помещали раствор 5-[4-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (20 г, 58,54 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле/NH<sub>3</sub> (140 мл). Полученный раствор встряхивали при 80°C на масляной бане в течение 5 ч. Эту реакцию повторяли 2 раза. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Значение pH водного раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3x300 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью 10-30% этилацетата в петролейном эфире, получая 33 г 5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина в виде светло-желтого

30

твердого вещества. Осадок растворяли в 800 мл этилацетата. Указанный продукт осаждали добавлением этилацетата/HCl (газ). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Твердое вещество собирали путем фильтрации. Отфильтрованный осадок промывали с помощью 3x2500 мл эфира и высушивали, получая 31 г (49,5%) [5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 323.

[01394]Этап 5: Получение (2S,3R,5S)-трет-бутил-3-фтор-2-метил-5-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата



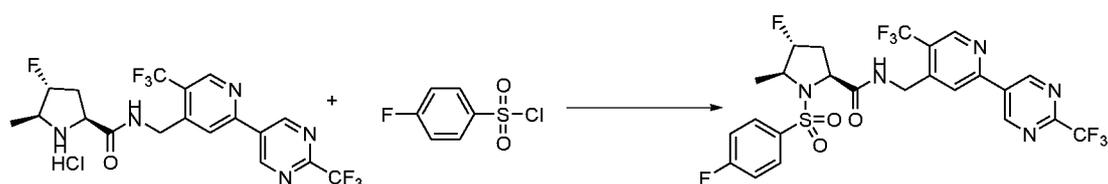
[01395]Смесь (2S,4R,5S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (14 г, 56,62 ммоль, 1,00 экв.), HATU (32 г, 84,16 ммоль, 1,51 экв.), DIEA (22 г, 170,22 ммоль, 3,05 экв.) и [5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида (20 г, 55,76 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (150 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (28 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 552.

[01396]Этап 6: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорида



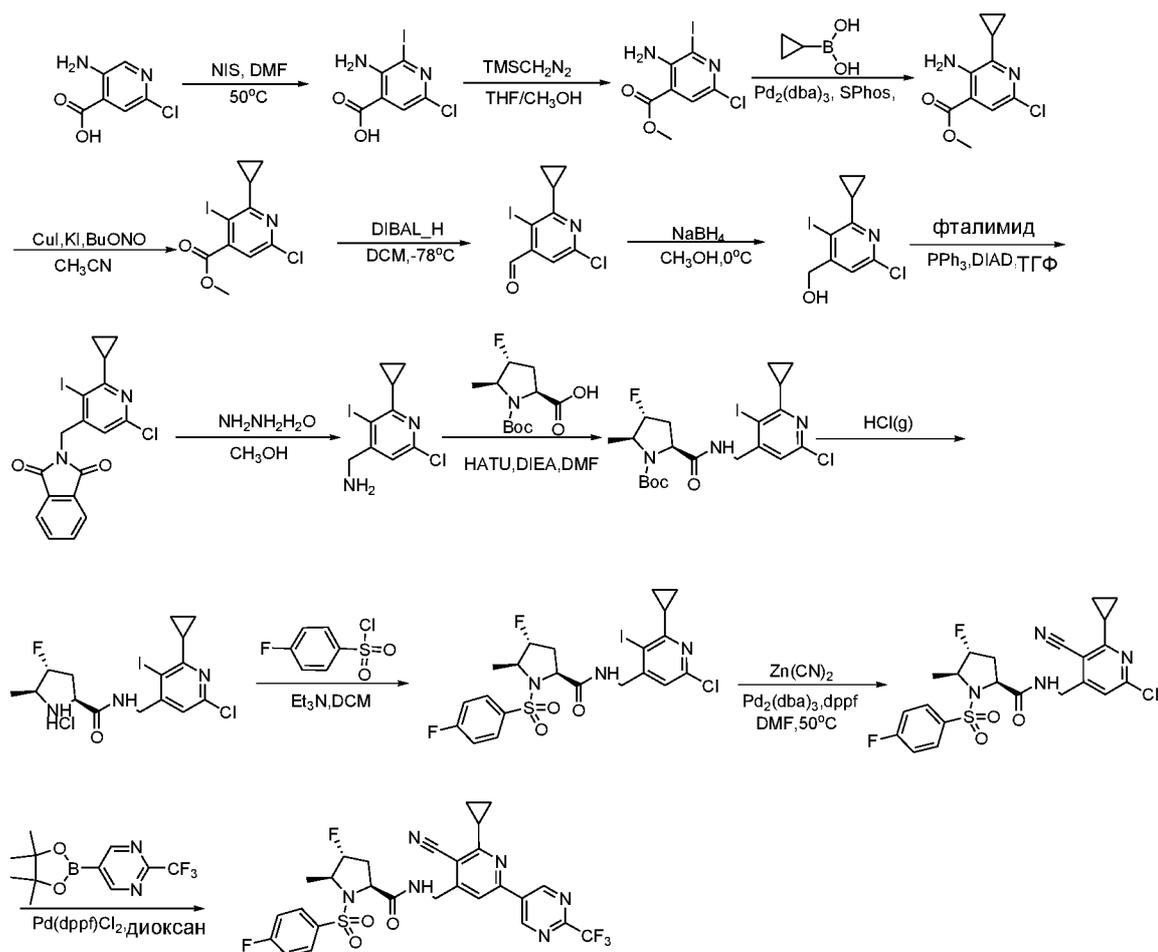
[01397] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-фтор-2-метил-5-([(5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (28 г, 50,77 ммоль, 1,00 экв.) и насыщенного HCl (газ) в 1,4-диоксане (200 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (22 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 452.

[01398] Этап 7: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-*N*-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамида

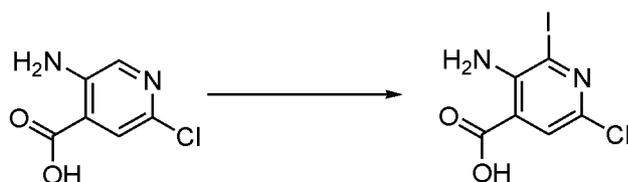


[01399] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-5-метил-*N*-[[5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (24,5 г, 50,22 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (20 г, 102,76 ммоль, 2,00 экв.) и ТЭА (15 г, 148,23 ммоль, 3,00 экв.) в дихлорметане (500 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (25 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 610. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,70 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,81 - 4,68 (d, *J* = 51,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[01400] Пример 104: (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((3-циано-2-циклопропил-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



[01401] Этап 1: Получение 3-амино-6-хлор-2-йодизоникотиновой кислоты

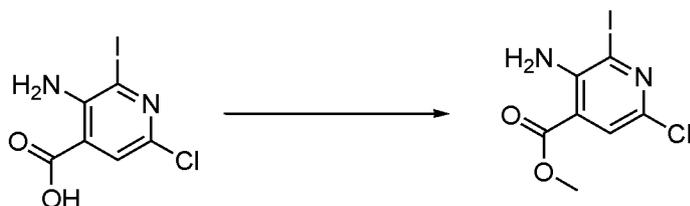


5

[01402] Смесь 5-амино-2-хлорпиридин-4-карбоновой кислоты (11 г, 63,74 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (28,68 г, 127,47 ммоль, 2,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (80 мл) встряхивали в течение 10 минут при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 14 ч при 80°C. Реакцию гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом, промывали с помощью Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (водн.) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (15,6 г, 82%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 299.

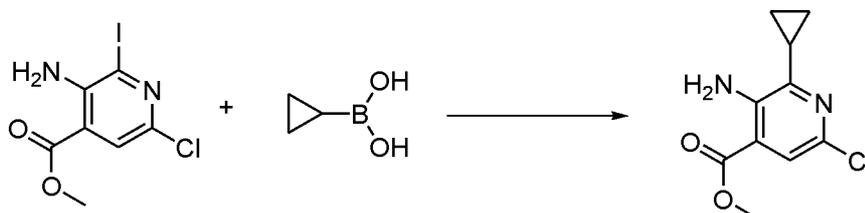
15

[01403] Этап 2: Получение метил-3-амино-6-хлор-2-йодизоникотината



[01404] TMSCHN<sub>2</sub> (1 моль/л в ТГФ, 100 мл, 100,00 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям в раствор 3-амино-6-хлор-2-йодпиридин-4-карбоновой кислоты (14,5 г, 50 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (60 мл)/метаноле (20 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор встряхивали в течение 14 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединения (12,5 г, 82%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 312.

[01405] Этап 3: Получение метил-3-амино-6-хлор-2-циклопропилизоникотината

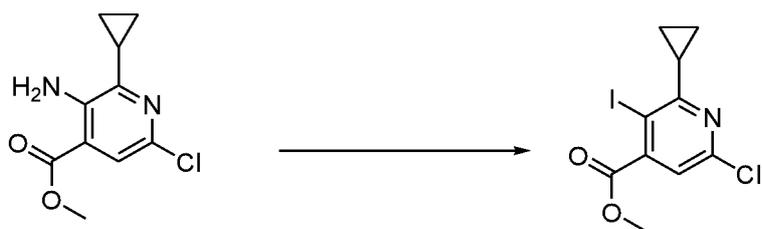


15

[01406] Смесь метил-3-амино-6-хлор-2-йодпиридин-4-карбоксилата (12 г, 38,00 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (19 г, 224,00 ммоль, 6,00 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,7 г, 1,86 ммоль, 0,05 экв.), SPhos (1,4 г, 3,41 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (25 г, 180,00 ммоль, 4,71 экв.) в диоксане (400 мл)/воде (100 мл) встряхивали в течение 14 ч при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/8), получая указанное в заголовке соединения (8,6 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 227.

25

[01407] Этап 4: Получение метил-6-хлор-2-циклопропил-3-йодизоникотината



[01408] Смесь метил-3-амино-6-хлор-2-циклопропилпиридин-4-карбоксилата (4 г, 17,60 ммоль, 1,00 экв.), KI (15 г, 90,30 ммоль, 5,00 экв.), CuI (4 г, 21,00 ммоль, 1,20 экв.) и трет-BuONO (9 г, 87,00 ммоль, 5,00 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (100 мл) встряхивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакцию гасили водой, концентрировали под вакуумом, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/8), получая указанное в заголовке соединение (2 г, 34%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 338.

[01409] Этап 5: Получение 6-хлор-2-циклопропил-3-йодизоникотинальдегида

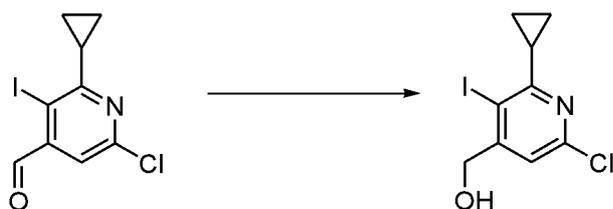


15

[01410] DIBAL-H (1 М в ТГФ, 13,5 мл, 13,50 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям к раствору метил-6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-карбоксилата (1,5 г, 4,50 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После встряхивания в течение 2 ч полученный раствор гасили 1 н раствором натрия гидроксида, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/5), получая указанное в заголовке соединение (1,3 г, 95%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 308.

25

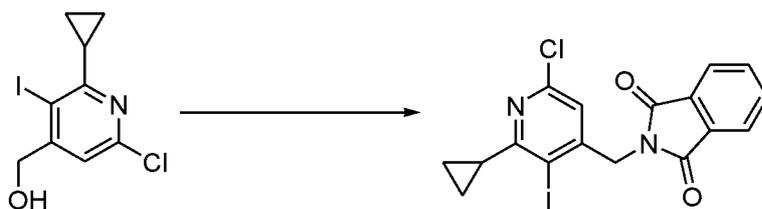
[01411] Этап 6: Получение (6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метанола



[01412]  $\text{NaBH}_4$  (310 мг, 8,50 ммоль, 2,00 экв.) добавляли частями в раствор 6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-карбальдегида (1,3 г, 4,25 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 минут реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  310.

10

[01413] Этап 7: Получение 2-((6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



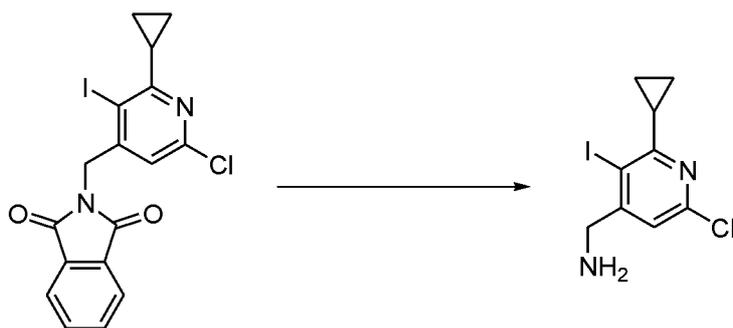
15

[01414] DIAD (3 г, 14,84 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям в раствор (6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метанола (1,2 г, 3,88 ммоль, 1,00 экв.), 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,5 г, 10,20 ммоль, 2,00 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (4 г, 15,25 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После встряхивания в течение 12 ч полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (1 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  439.

20

25

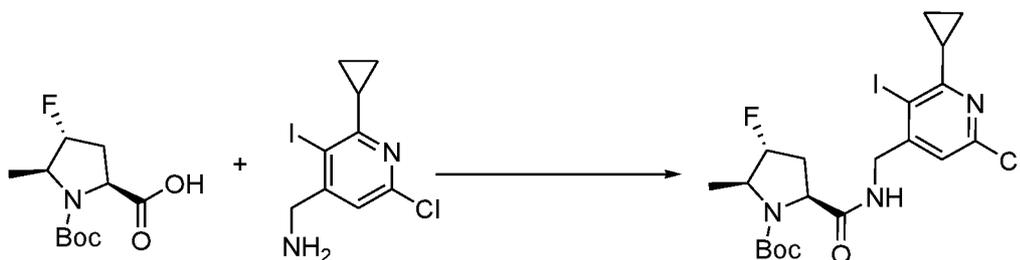
[01415] Этап 8: Получение (6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метанамина



[01416] Раствор 2-[(6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1 г, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (1,42 г, 80%) в метаноле (50 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (400 мг, 57%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 309.

10

[01417] Этап 9: Получение (2S,3R,5S)-трет-бутил-5-((6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метилкарбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



15

[01418] Смесь (2S,4R,5S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1,6 ммоль, 1,00 экв.), HATU (922 мг, 2,42 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (627 мг, 4,85 ммоль, 3,00 экв.) и (6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метанамина (499,14 мг, 1,60 ммоль, 1,000 экв.) в N,N-диметилформамиде (20 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (300 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС

25

[M+H<sup>+</sup>] 538.

[01419] Этап 10: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида



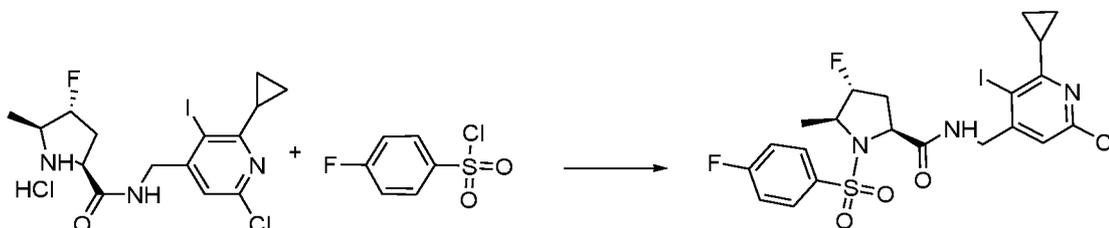
5

[01420] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[(6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) (насыщенный раствор в 50 мл 1,4-диоксана) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (220 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 438.

10

[01421] Этап 11: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида

15

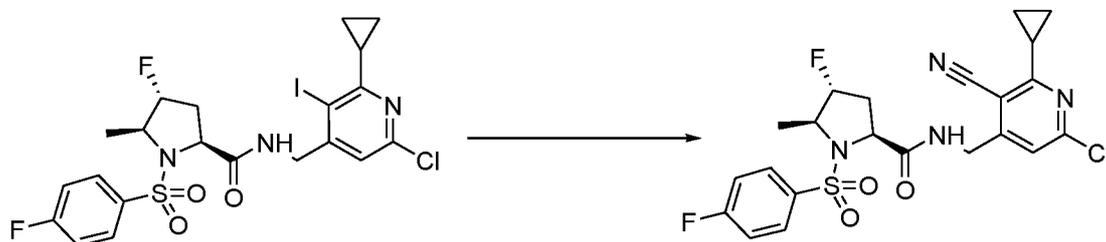


[01422] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (100 мг, 0,99 ммоль, 3,00 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (124 мг, 0,64 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (180 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 596.

20

25

[01423] Этап 12: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((6-хлор-3-циано-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида



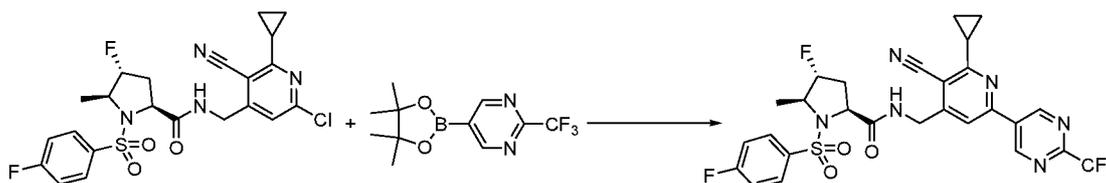
5

[01424] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-хлор-2-циклопропил-3-йодпиридин-4-ил)метил]-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида (450 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (80 мг, 0,68 ммоль, 0,90 экв.), Pd2(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (80 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.) и dppf (130 мг, 0,23 ммоль, 0,31 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (200 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 495.

15

[01425] Этап 13: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((3-циано-2-циклопропил-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида

20

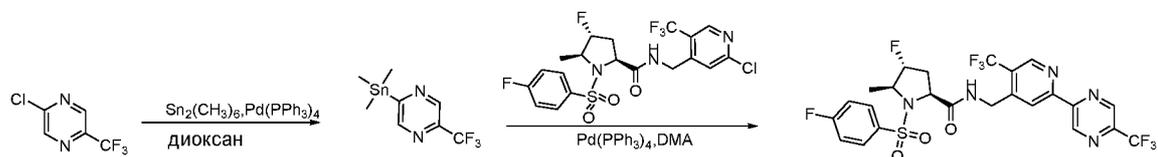


[01426] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[(6-хлор-3-циано-2-циклопропилпиридин-4-ил)метил]-4-фтор-1-(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида (170 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (141 мг, 0,51 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.) и калия карбоната (141 мг, 1,00 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) встряхивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную

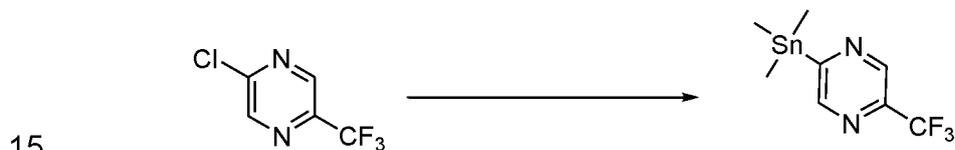
25

смесь концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (84,7 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 607. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 4,73 (d, J = 51 Гц, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,37 - 2,12 (m, 1H), 1,41- 1,30 (m, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 4H).

[01427]Пример 112: (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-  
10 N-((5-(трифторметил)-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



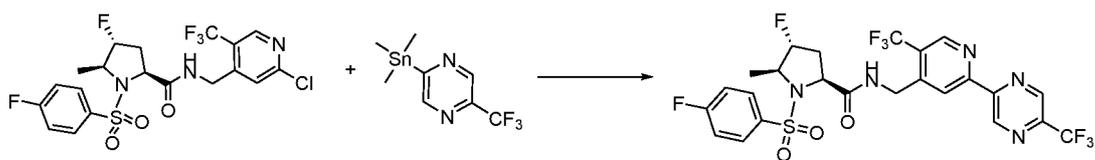
[01428]Этап 1: Получение 2-(трифторметил)-5-(триметилстаннил)пиразина



[01429]Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (150 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (236 мг, 0,20 ммоль, 0,24 экв.) и гексаметилдистаннана (403 мг, 1,23 ммоль, 1,49 экв.) в диоксане (5 мл) встряхивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Твердое вещество отфильтровывали и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (150 мг, 59%) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 313.

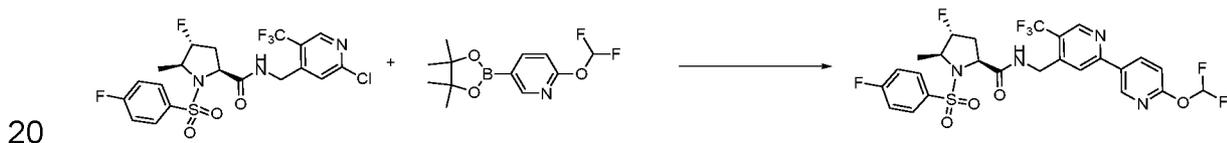
25

[01430]Этап 2: Получение (2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



[01431] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (180 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трифторметил)-5-(триметилстаннил)пиридина (120 мг, 0,38 ммоль, 1,06 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70 мг, 0,06 ммоль, 0,16 экв.) в диметилацетамиде (5 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч в атмосфере азота при 150°C. Затем реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (41,7 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 610. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,81 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 14,4 Гц, 2H), 8,70 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 4,92 - 4,69 (m, 3H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 2,59 - 2,37 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[01432] Пример 114: (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

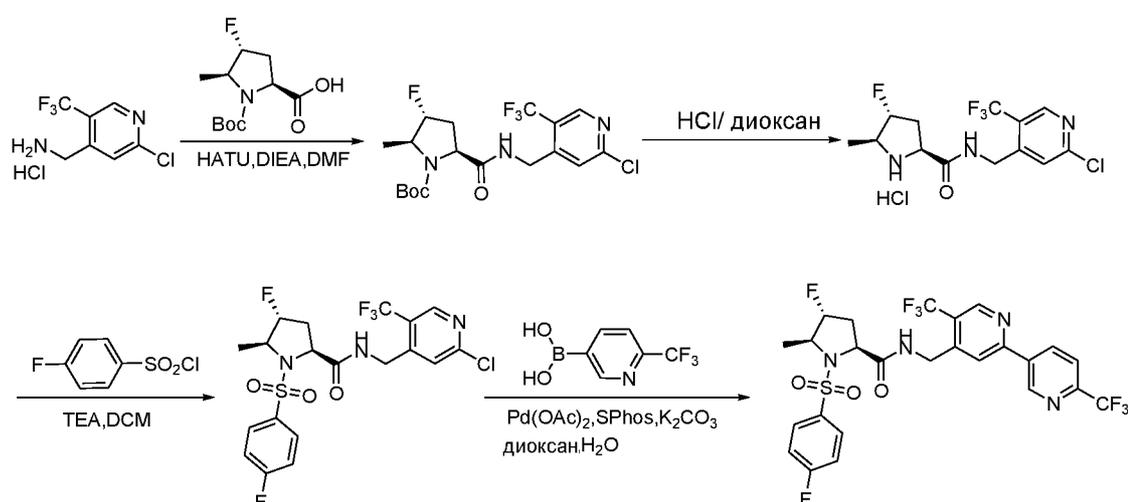


[01433] Смесь [4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-ил]формамидо]метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]хлорония (94 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), 2-(дифторметокси)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (65 мг, 0,24 ммоль, 1,27 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.), калия карбоната (83 мг, 0,60 ммоль, 3,18 экв.), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) встряхивали в течение 1 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1). Неочищенный продукт (80 мг) очищали путем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): колонка, XBridge Shield RP18

OBD Column, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, Waters(0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% в течение 7 минут); детектор, УФ 220 нм. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (39,9 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 607. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,09 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 4,32 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,15 (dq, *J* = 21,4, 7,1 Гц, 1H), 2,60 (td, *J* = 17,5, 16,7, 7,4 Гц, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H).

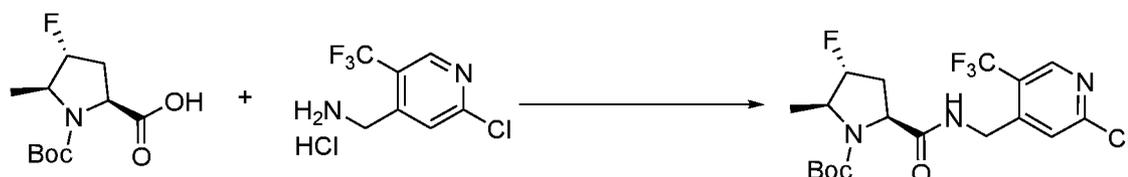
10

[01434]Пример 115: (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-*N*-[[5-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид



15

[01435]Этап 1: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]карбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



20

[01436]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,02 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамида (6 мл), DIEA (1,306 г, 10,10 ммоль, 1,00 экв.), HATU (1,154 г,

3,03 ммоль, 1,00 экв.) и [2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанамина гидрохлорида (0,55 г, 2,22 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/6), получая указанное в заголовке соединение (760 мг, 78%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  440.

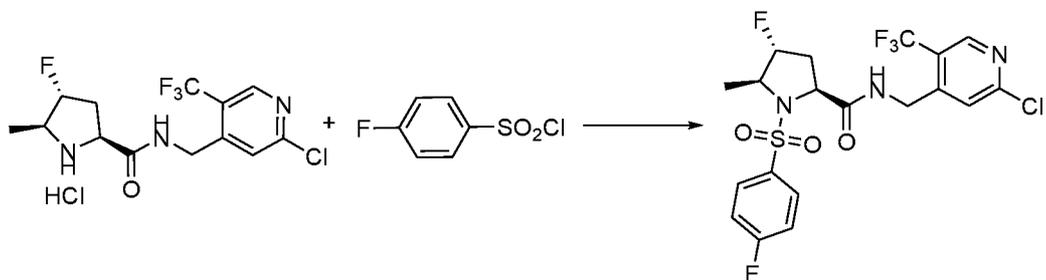
10 [01437]Этап 2: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида



15 [01438]Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-([[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]карбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (550 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора  $\text{HCl}$  в диоксане (10 мл) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (450мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}^+]$  340.

20

[01439]Этап 3: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида

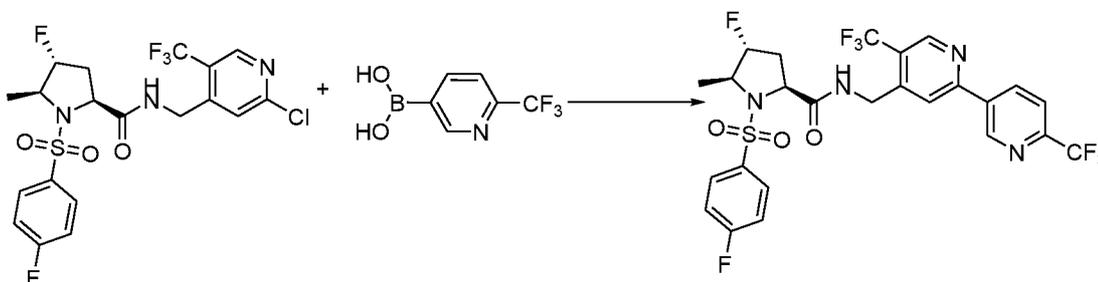


25

[01440]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (450 мг, 1,19 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметана (10 мл), ТЭА (363,1 мг, 3,58 ммоль, 3,00 экв.) и 4-фторбензол-

1-сульфонилхлорида (350,5 мг, 1,80 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (3/5), получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 498.

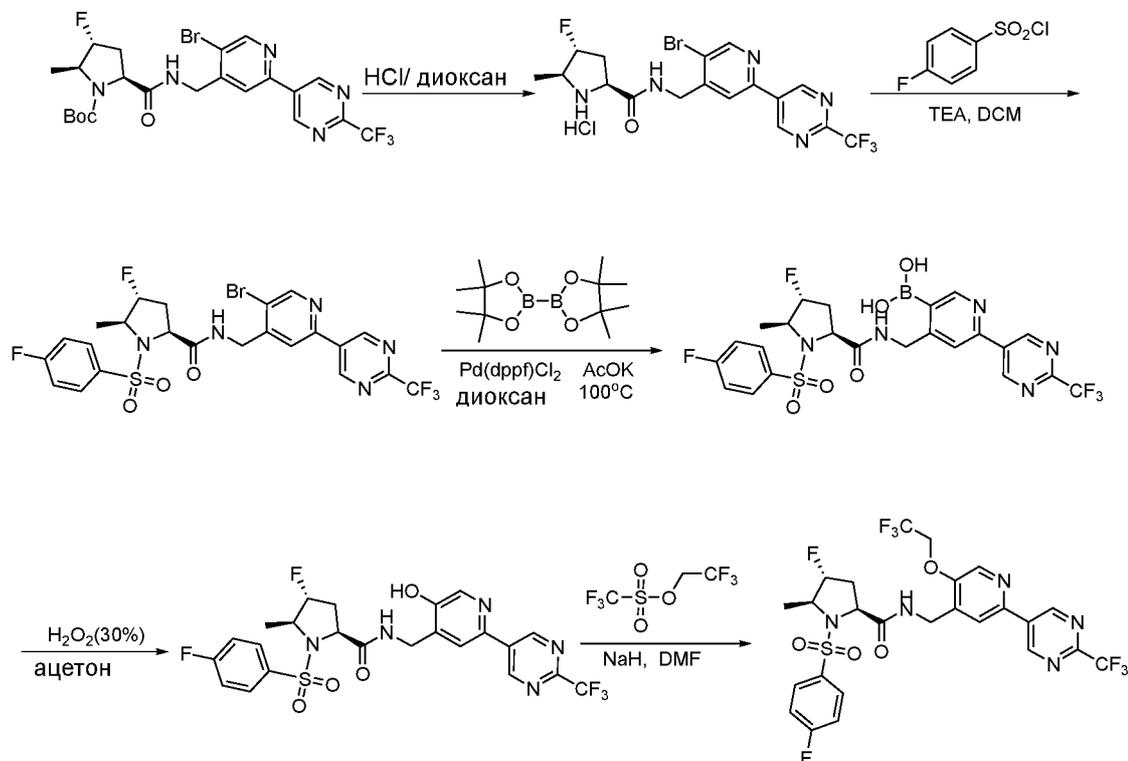
[01441]Этап 4: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-*N*-[[5-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид



[01442]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-[[2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (5 мл), воды (0,5 мл), калия карбоната (83 мг, 0,60 ммоль, 2,99 экв.), [6-(трифторметил)пиридин-3-ил]борной кислоты (78,5 мг, 0,41 ммоль, 2,04 экв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4,5 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и SPhos (16,5 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) встряхивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4), получая указанное в заголовке соединение (62,9мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 609. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 - 8,71 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (dd,  $J = 4,4, 2,5$  Гц, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,74 (d,  $J = 53,7$  Гц, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,31 (t,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,19 (m, 1H), 1,38 (d,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

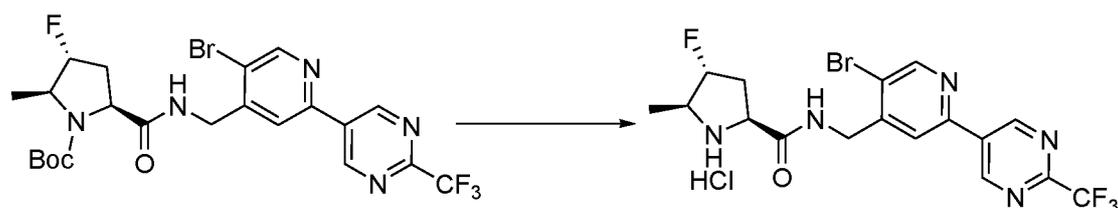
[01443]Пример 122:

(2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-*N*-((5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид



5

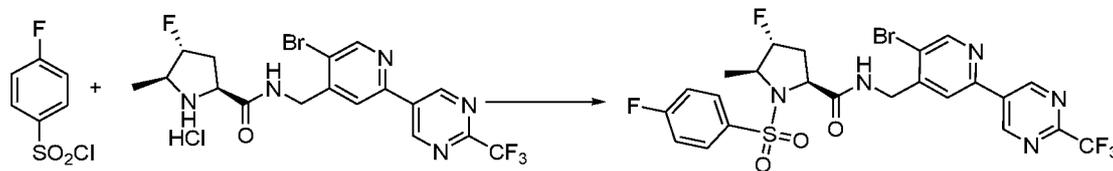
[01444]Этап 1: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-бром-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорида



10

[01445]Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-бром-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (960 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в диоксане (20 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединения (0,78 г, 92%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 462.

[01446] Этап 2: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-бром-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида

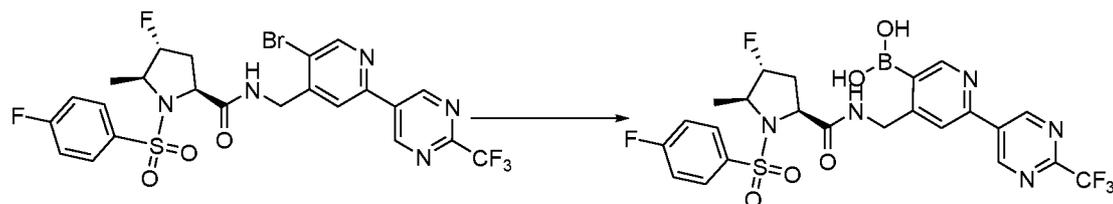


5

[01447] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (780 мг, 1,56 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (480 мг, 4,74 ммоль, 3,03 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (370 мг, 1,901 ммоль, 1,216 экв.) в дихлорметане (30 мл) встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (3/2), получая указанное в заголовке соединение (550 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 620.

15

[01448] Этап 3: Получение 40: 4-(((2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-илборной кислоты



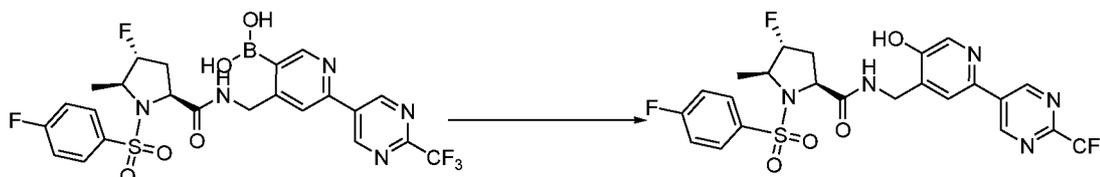
20

[01449] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-4-фтор-1-(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (380 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (312 мг, 1,22 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг, 0,06 ммоль, 0,11 экв.) и калия ацетата (121 мг, 1,23 ммоль, 2,01 экв.) в диоксане (8 мл) встряхивали в течение 14 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и

25

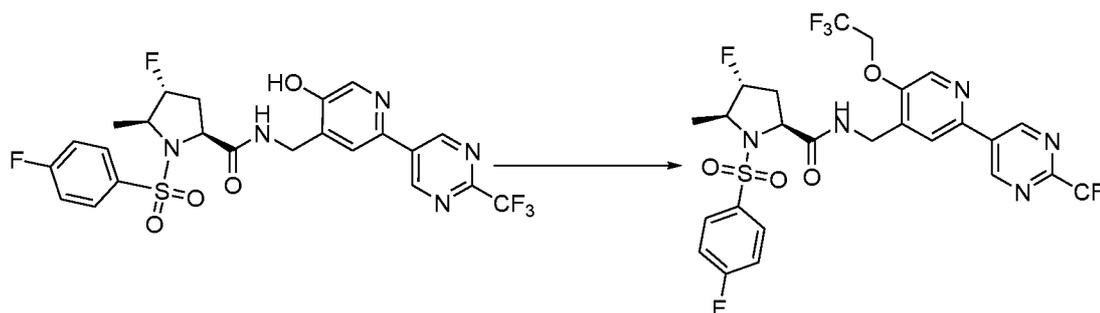
концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (200 мг, 56%) в виде коричневого масла. ЖХМС  $[M+H^+]$  586.

[01450] Этап 4: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-*N*-((5-гидрокси-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



[01451] Раствор [4-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]пирролидин-2-ил]формамидо]метил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-ил]борной кислоты (200 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и  $H_2O_2$  (30%) (4 мл) в ацетоне (12 мл) встряхивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (160 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС  $[M+H^+]$  558.

[01452] Этап 5: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-*N*-((5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамида



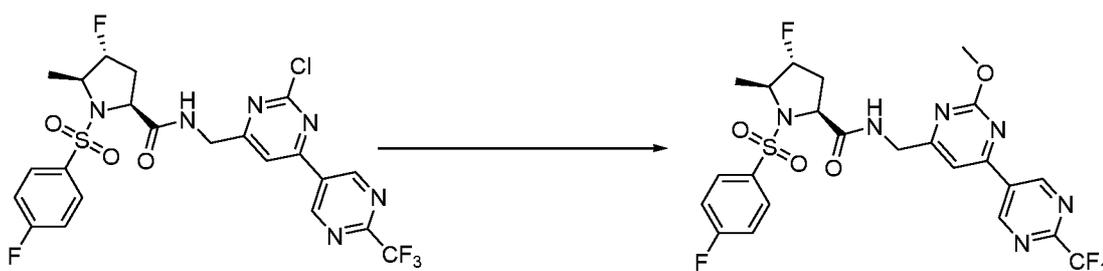
[01453] Натрия гидрид (20 мг, 60% в минеральном масле, 2,90 экв.) добавляли частями в раствор (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-*N*-((5-гидрокси-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (160 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь

встряхивали в течение 5 минут при 0°C в атмосфере азота. К указанному выше добавляли 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (110 мг, 0,47 ммоль, 1,65 экв.) и реакционную смесь встряхивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (3/2), получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 640.

10

[01454]Пример 126:

(2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-*N*-[[2-метокси-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид



15

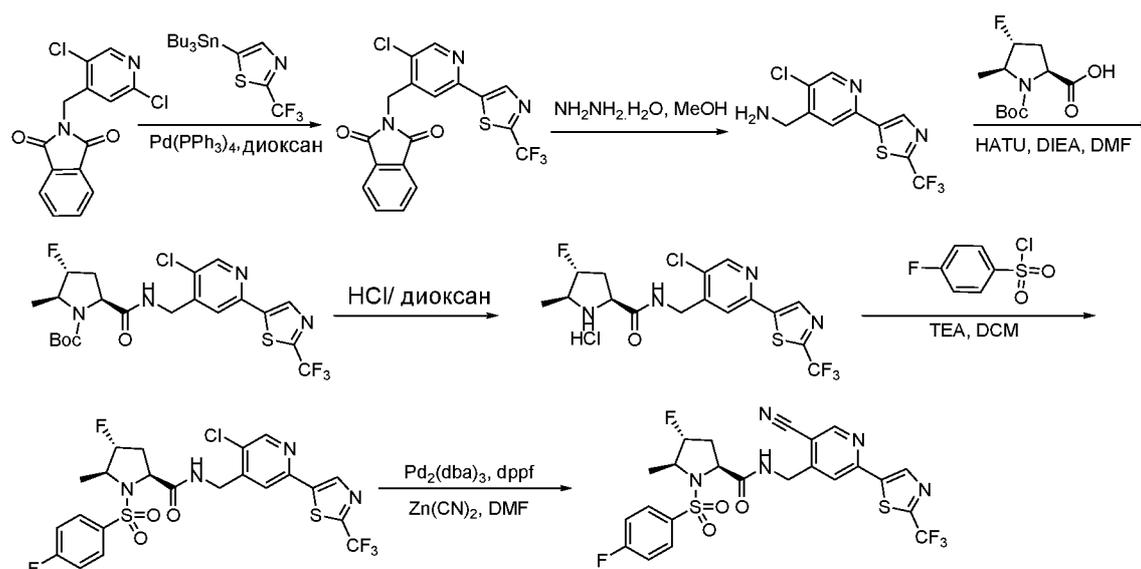
[01455]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (40 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.) и натрия метилата (5,3 мг, 0,09 ммоль, 1,41 экв.) в метаноле (10 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (2/3), получая указанное в заголовке соединение (25 г, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 573.

20

25

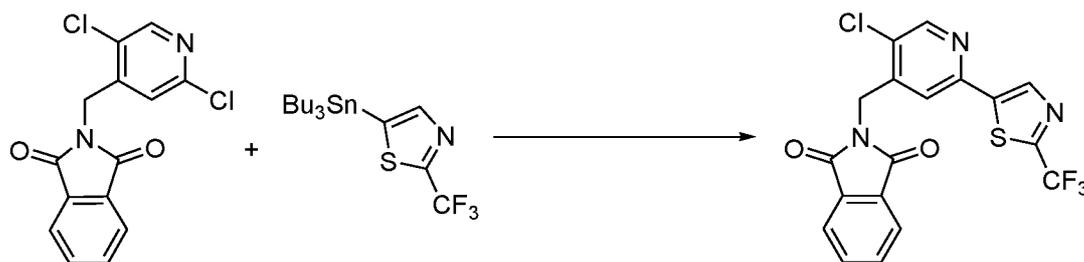
[01456]Пример 129: (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-циано-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

30



[01457] Этап 1: Получение 2-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона

5

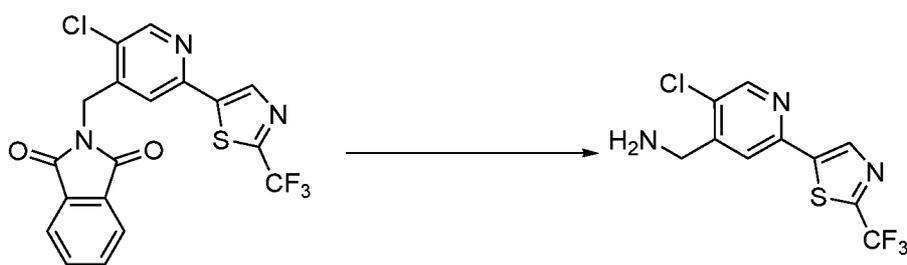


10

15

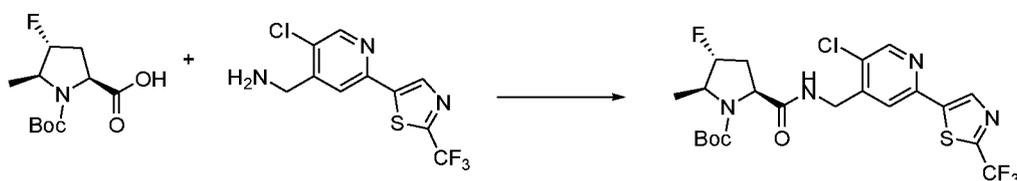
[01458] Смесь 2-[(2,5-дихлорпиридин-4-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (500,00 мг, 1,62 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трибутилстаннил)-2-(трифторметил)-1,3-тиазола (1,07 г, 2,44 ммоль, 1,50 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (190,00 мг, 0,16 ммоль, 0,10 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор развели этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (1/1), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 424.

[01459] Этап 2: Получение (5-хлор-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метанамина



[01460] Раствор 2-([5-хлор-2-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (300 мг, 0,70 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина гидрата (885 мг, 80%) в метаноле (30 мл) встряхивали в течение 2 ч при 50°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (150 мг, 72%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 294.

[01461] Этап 3: Получение (2*S*,3*R*,5*S*)-трет-бутил-5-(((5-хлор-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)карбамоил)-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата



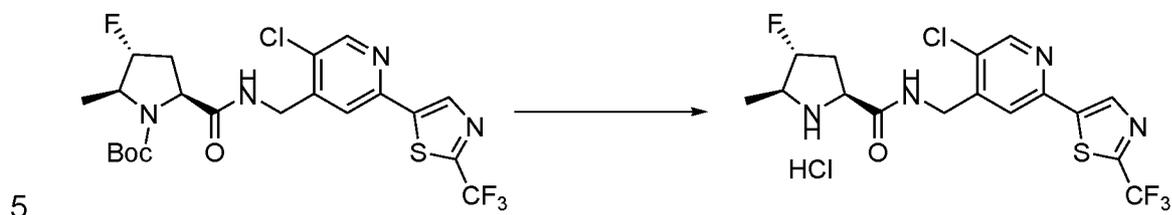
15

[01462]

[01463] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (130,00 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.), EDCI (201,58 мг, 1,05 ммоль, 2,00 экв.), НОBT (142,08 мг, 1,05 ммоль, 2,00 экв.), триэтиламина (159,60 мг, 1,57 ммоль, 3,00 экв.) и [5-хлор-2-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиридин-4-ил]метанамина (154,41 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1). Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (120 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 523.

25

[01464] Этап 4: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида

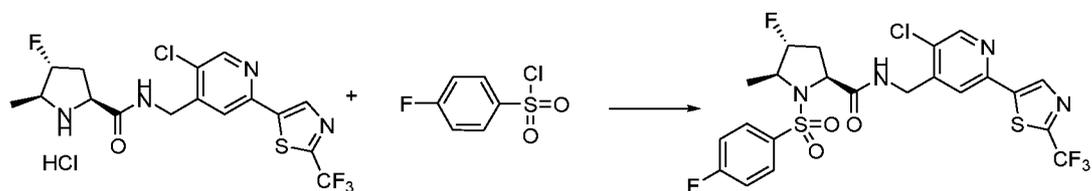


[01465] Раствор трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-хлор-2-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиридин-4-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и насыщенного HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 423.

10

[01466] Этап 5: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида

15

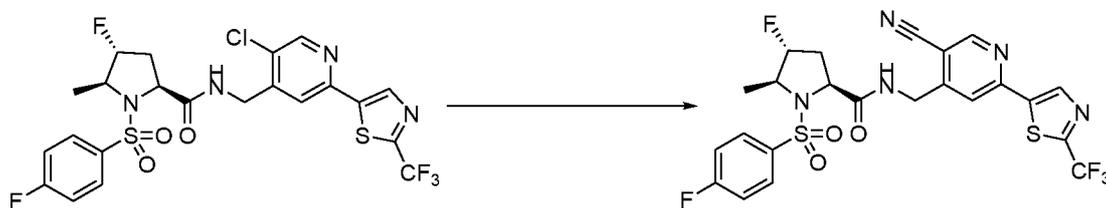


[01467] Смесь 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (101,69 мг, 0,523 ммоль, 2,000 экв.), (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-хлор-2-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (120,00 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (79,31 мг, 0,78 ммоль, 3,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 581.

20

25

[01468]Этап 6: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-((5-циано-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид

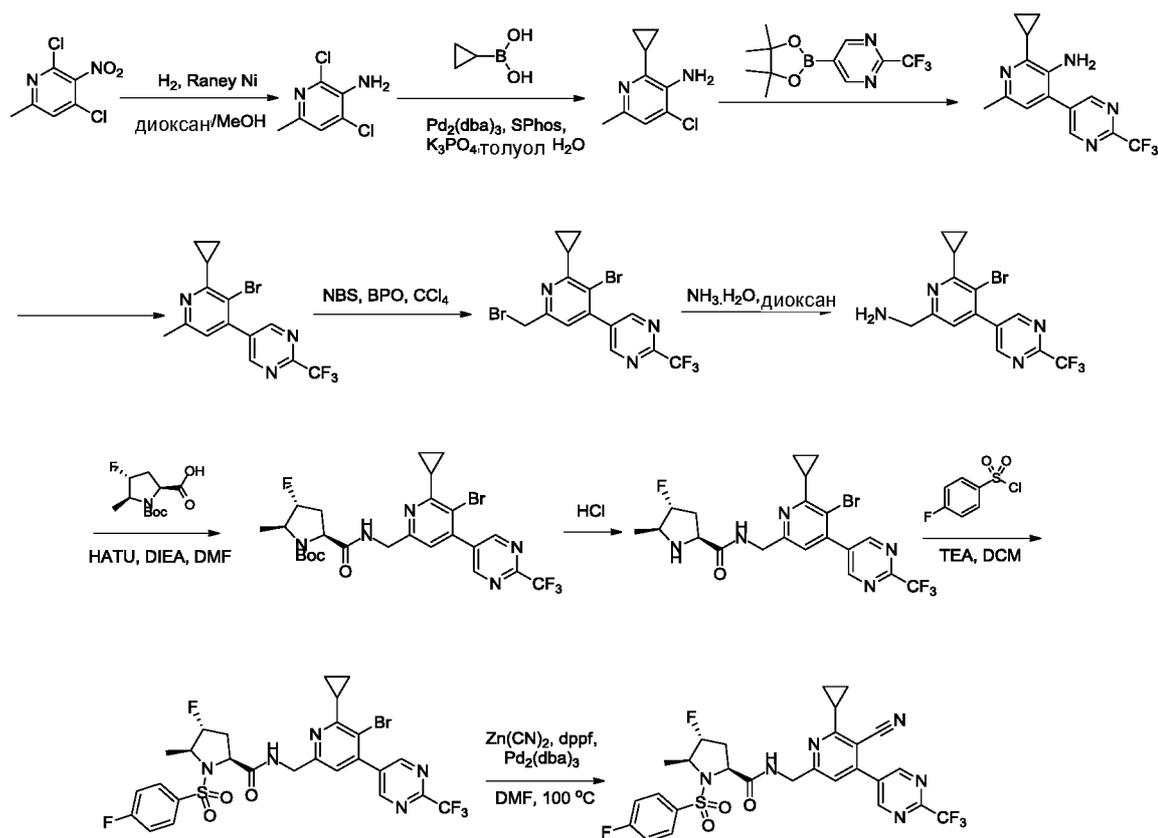


5

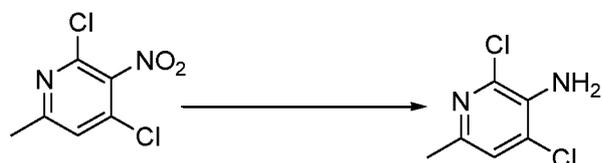
[01469]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-хлор-2-[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (80,00 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (24,26 мг, 0,21 ммоль, 1,50 экв.), dppf (22,82 мг, 0,04 ммоль, 0,30 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (14,25 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч при 150°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/1), получая указанное в заголовке соединение (25,1 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. [M+H<sup>+</sup>] 572. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (d, *J* = 51,2 Гц, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

20

[01470]Пример 142: [5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамин

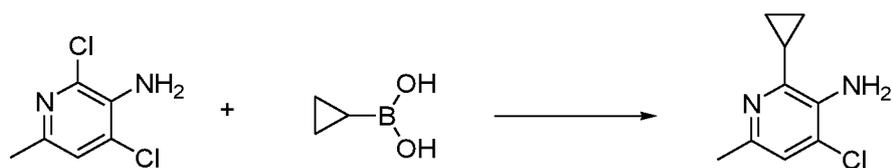


[01471] Этап 1: Получение 2,4-дихлор-6-метилпиридин-3-амина



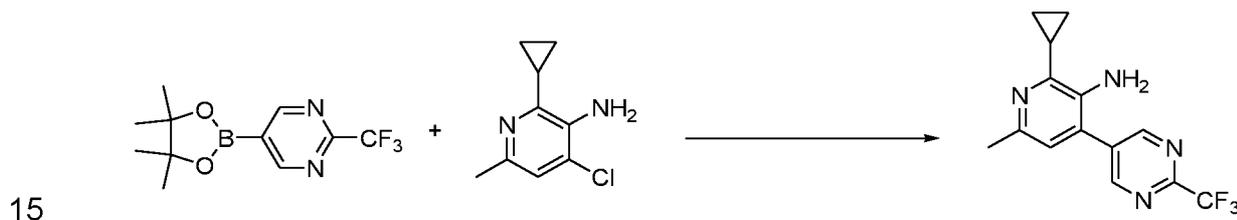
- 5 [01472] Смесь 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина (2,0 г, 9,66 ммоль, 1,00 экв.), метанола (40 мл), 1,4-диоксана (40 мл) и никеля Ренея (500 мг, 5,84 ммоль, 0,60 экв.) встряхивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10). Это приводило к образованию указанного
- 10 в заголовке соединения 1,6 г (94%) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 177.

[01473] Этап 2: Получение 4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиридин-3-амина



[01474] Смесь 2,4-дихлор-6-метилпиридин-3-амина (1,8 г, 10,17 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилборной кислоты (4,4 г, 51,22 ммоль, 5,04 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,05 г, 1,15 ммоль, 0,11 экв.), SPhos (833 мг, 2,03 ммоль, 0,20 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6,5 г, 30,62 ммоль, 3,01 экв.), толуола (80 мл) и воды (8 мл) встряхивали в течение 12 ч при 60°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/50), получая указанное в заголовке соединение (800 мг, 43%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 183.

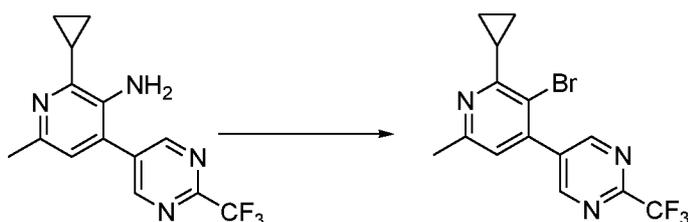
[01475] Этап 3: Получение 2-циклопропил-6-метил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-амина



[01476] Смесь 4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиридин-3-амина (530 мг, 2,90 ммоль, 1,00 экв.), 5-(тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (1,19 г, 4,34 ммоль, 1,50 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (65 мг, 0,29 ммоль, 0,10 экв.), SPhos (238 мг, 0,58 ммоль, 0,20 экв.), калия карбоната (1,21 г, 8,76 ммоль, 3,02 экв.), диоксана (80 мл) и воды (8 мл) встряхивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/10), получая указанное в заголовке соединение (700 мг, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 295.

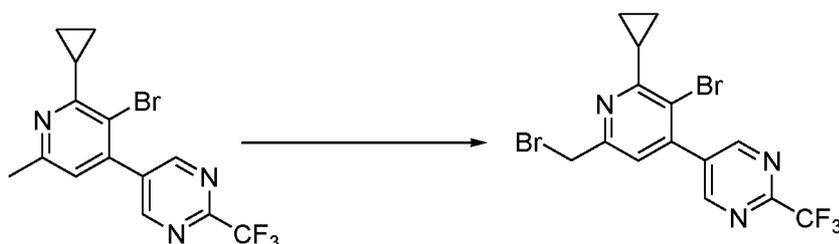
[01477] Этап 4: Получение 5-(3-бром-2-циклопропил-6-метилпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина

30



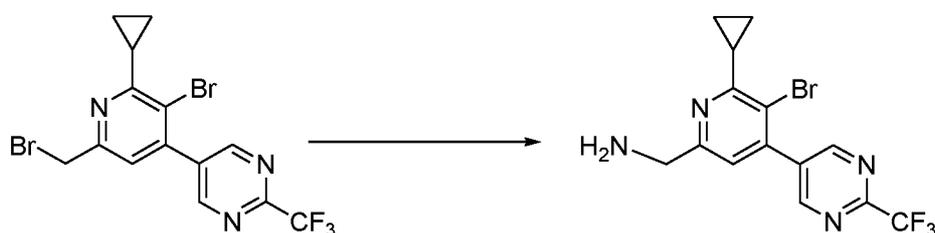
[01478] Смесь 2-циклопропил-6-метил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-3-амина (900 мг, 3,06 ммоль, 1,00 экв.), CH<sub>3</sub>CN (50 мл), CuBr<sub>2</sub> (1,365 г, 6,11 ммоль, 2,00 экв.) и *tert*-BuNO<sub>2</sub> (473 мг, 4,59 ммоль, 1,50 экв.) встряхивали в течение 12 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/2), получая указанное в заголовке соединение (600 мг, 55%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 358.

[01479] Этап 5: Получение 5-[3-бром-6-(бромметил)-2-циклопропилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина



[01480] Смесь 5-(3-бром-2-циклопропил-6-метилпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидина (550 мг, 1,54 ммоль, 1,00 экв.), NBS (656 мг, 3,68 ммоль, 2,40 экв.), CCl<sub>4</sub> (20 мл) и BPO (148 мг, 0,58 ммоль, 0,38 экв.) встряхивали в течение 48 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном/петролейным эфиром (1/2), получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 21%) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 438.

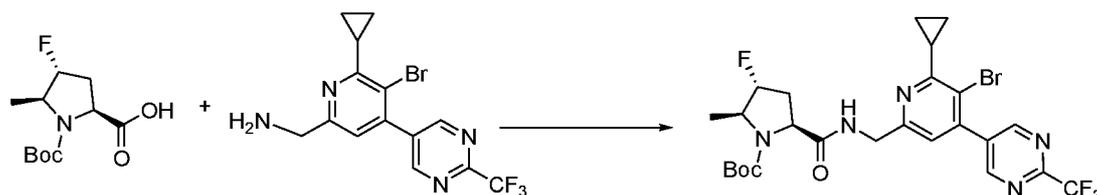
[01481]Этап 6: Получение [5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина



5 [01482]Смесь 5-[3-бром-6-(бромметил)-2-циклопропилпиридин-4-ил]-2-(трифторметил)пиримидина (140 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (20 мл), аммиака (5 мл, 40%) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (120 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 373.

10

[01483]Этап 7: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-[[[5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил]карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата

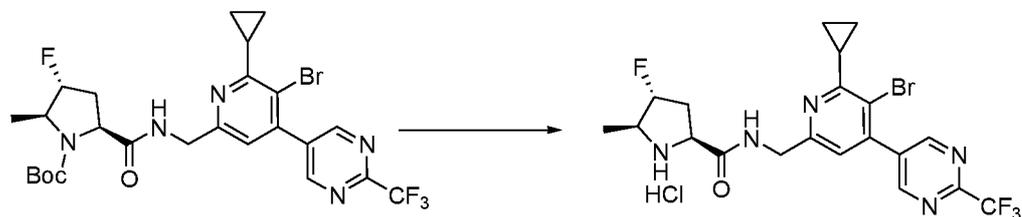


15

[01484]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,32 ммоль, 1,01 экв.), НОBT (65 мг, 0,48 ммоль, 1,50 экв.), EDC (93 мг, 0,60 ммоль, 1,86 экв.), *N,N*-диметилформамида (3 мл), DIEA (62 мг, 0,48 ммоль, 1,49 экв.), [5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метанамина (120 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/гексана (1/2), получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 31%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 602.

25

[01485] Этап 8: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида



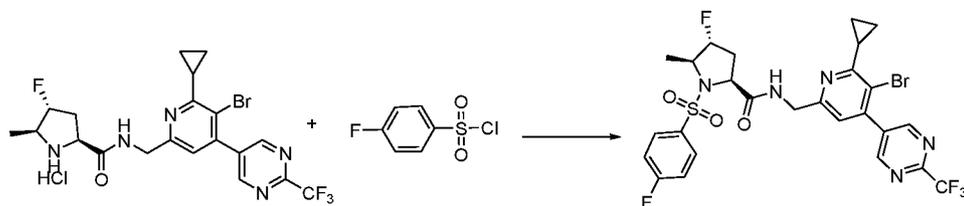
5

[01486] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-([5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)карбамоил]-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и 4 н раствора HCl в 1,4-диоксане (20 мл) встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (50 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 502.

10

[01487] Этап 9: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида

15

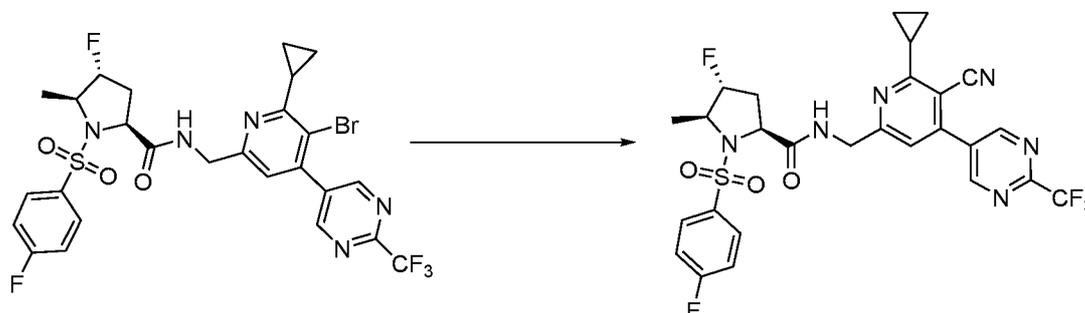


20

[01488] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксиамида (50 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (39 мг, 0,20 ммоль, 2,01 экв.), дихлорметана (3 мл), ТЭА (30 мг, 0,30 ммоль, 2,98 экв.) встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок подвергали препаративной TLC (от англ. thin-layer chromatography - тонкослойная хроматография) с использованием этилацетата/гексана (1/2), получая указанное в заголовке соединение 30 мг (46%) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 662.

25

[01489]Этап 10: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-циано-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



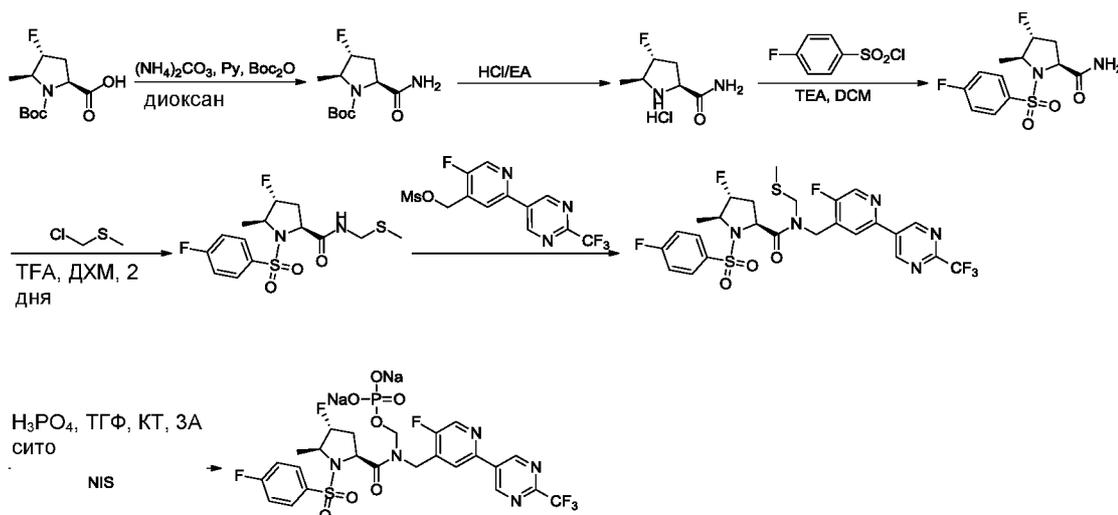
5

[01490]Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-*N*-([5-бром-6-циклопропил-4-[2-

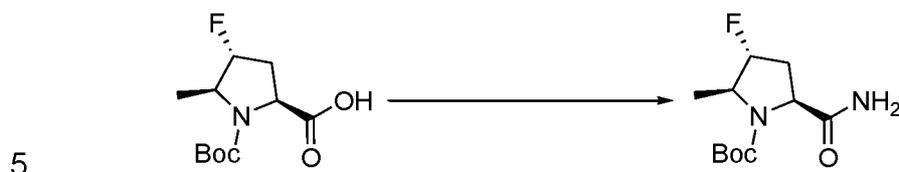
(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (30 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (11 мг, 0,09 ммоль, 2,06 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (9 мг, 0,01 ммоль, 0,19 экв.), dppf (10 мг, 0,02 ммоль, 0,40 экв.), *N,N*-диметилформамида (1 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученный раствор разводили насыщенным солевым раствором, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали под вакуумом. Осадок наносили на колонку с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2) и подвергали препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 607. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s, 2H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 52,3 Гц, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 2,68 - 2,25 (m, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 7H).

20

[01491]Пример 157: Натрия ((2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метилфосфат



[01492]Этап 1: Получение трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-карбамоил-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата

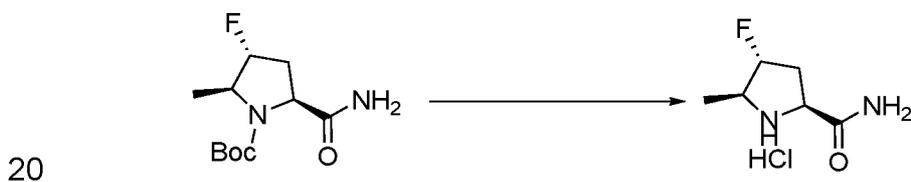


[01493](NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,1 г, 63,48 ммоль, 1,30 экв.) добавляли частями в смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (12 г, 48,53 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (240 мл), пиридина (2,4 мл) и Boc<sub>2</sub>O (13,8 г, 63,23 ммоль, 1,30 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разводили этилацетатом, промывали лимонной кислотой (20% водный раствор) и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (13 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 247.

10

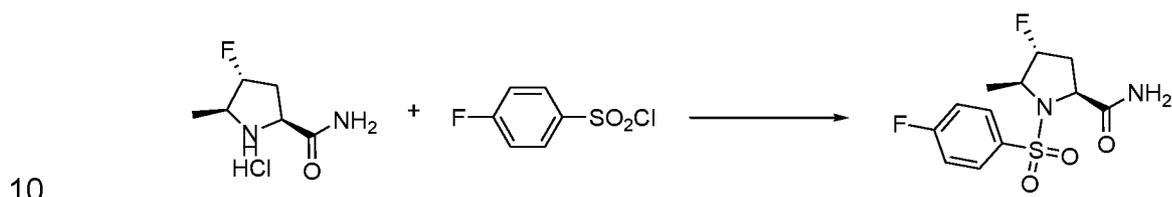
15

[01494]Этап 2: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида



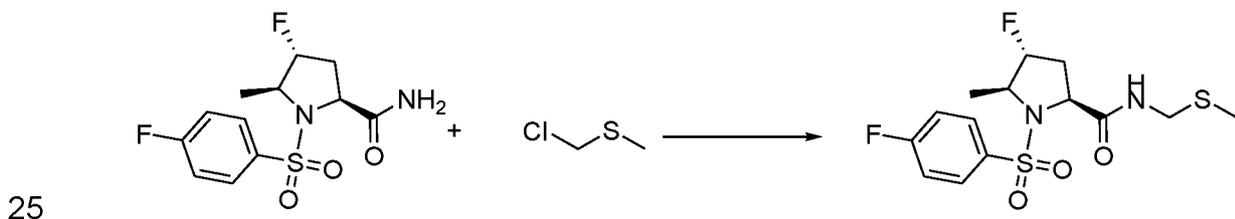
[01495] Смесь трет-бутил-(2*S*,3*R*,5*S*)-5-карбамоил-3-фтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (13 г, 52,78 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида (100 мл, 1,9 М в этилацетате) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, получая 5 указанное в заголовке соединение (10 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 147.

[01496] Этап 3: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида



[01497] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (10,1 г, 55,30 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметана (100 мл), ТЭА (16,7 г, 165,03 ммоль, 2,98 экв.) и 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (16,1 г, 82,72 ммоль, 1,49 экв.) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (99/1), получая 20 указанное в заголовке соединение (10 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 305.

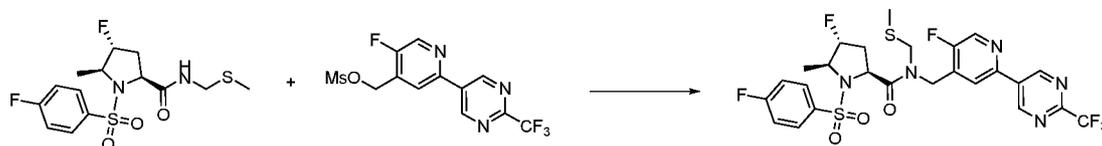
[01498] Этап 4: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-*N*-[(метилсульфанил)метил]пирролидин-2-карбоксамида



[01499] Смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамида (10 г, 32,86 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметана (10 мл), трифторуксусной кислоты (10 мл) и хлор(метилсульфанил)метана (10 мл,

119,38 ммоль, 3,63 экв.) встряхивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Полученный раствор разводили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/2), получая указанное в заголовке соединение (5,6 г, 47%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 365.

[01500]Этап 5: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-*N*-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-*N*-[(метилсульфанил)метил]пирролидин-2-карбоксамид



[01501] Натрия гидрид (1,02 г, 60% в минеральном масле, 3,00 экв.) добавляли частями в смесь (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-*N*-[(метилсульфанил)метил]пирролидин-2-карбоксамид (3,1 г, 8,50 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофурана (600 мл) при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь встряхивали в течение 1 часа при -5°C. Частями добавляли NaI (1,7 г, 11,34 ммоль, 1,33 экв.) при -5°C и затем по каплям добавляли [5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метилметансульфонат (3,9 г, 11,10 ммоль, 1,30 экв.) в 100 мл ТГФ в условиях встряхивания при -5°C в течение 90 минут. Полученному раствору позволяли прореагировать в условиях встряхивания в течение еще 12 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4). Собранные фракции концентрировали под вакуумом и повторно очищали путем препаративной флеш-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, повышение от CH<sub>3</sub>CN/вода равного 5% до CH<sub>3</sub>CN/вода равного 95% в течение 30 минут; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (300 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 620.

[01502]Этап 6: Получение натрия ((2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метилфосфата

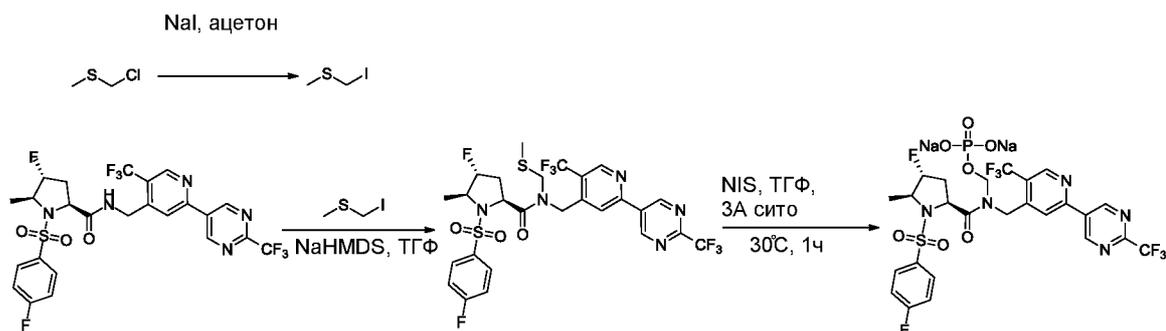


5

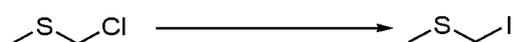
[01503]Смесь (2S,4R,5S)-4-фтор-N-([5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-N-[(метилсульфанил)метил]пирролидин-2-карбоксамид (330 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофурана (20 мл),  $H_3PO_4$  (1,60 г, 16,32 ммоль, 30,65 экв.) и молекулярного сита 3А встряхивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Одной порцией добавляли NIS (240 мг, 1,06 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре и разводили с помощью 20 мл метанола. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат гасили 1 н раствором  $Na_2S_2O_3$ . Значение pH раствора доводили до 10 твердым карбонатом натрия. Твердое вещество отфильтровывали и жидкость концентрировали под вакуумом. Осадок очищали путем препаративной флеш-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, повышение от метанол/ $H_2O$  равного 0 до метанол/ $H_2O$  равного 100 в течение 30 минут; детектор, УФ 254 нм. Фракции концентрировали и лиофилизировали досуха, получая натриевую соль (300 мг, 84%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХМС  $[M+H^+]$  670.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,63 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 6$  Гц, 1H), 8,11 (dd,  $J = 8,9, 5,0$  Гц, 2H), 7,37 (t,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 5,77 (dd,  $J = 10,7, 8,1$  Гц, 1Гц), 5,29 - 5,15 (m, 3H), 5,19 - 4,78 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

25

[01504]Пример 158: Натрия ((2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамидо)метилфосфат



[01505] Этап 1: Получение йод(метилсульфанил)метана

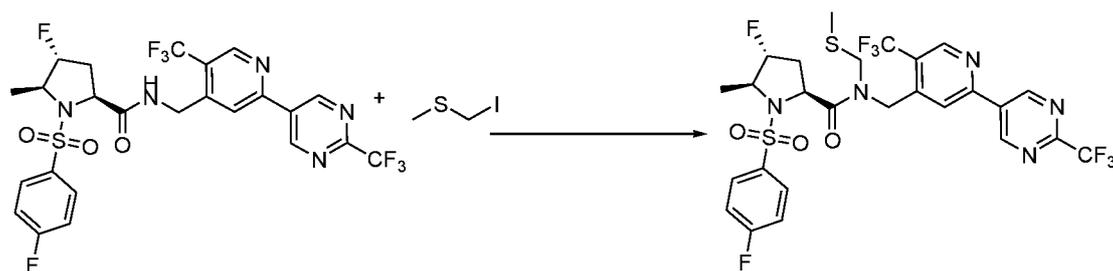


5

[01506] Смесь хлор(метилсульфанил)метана (1,5 г, 15,53 ммоль, 1,00 экв.) и NaI (2,6 г, 17,35 ммоль, 1,12 экв.) в ацетоне (20 мл) встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре в темной комнате. Полученную смесь разводили водой, экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали с помощью 5% водного раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом при температуре ниже  $20^\circ\text{C}$ . Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (2,5 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе настолько быстро, насколько это возможным.

15

[01507] Этап 2: Получение (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-*N*-[(метилсульфанил)метил]-*N*-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксиамида



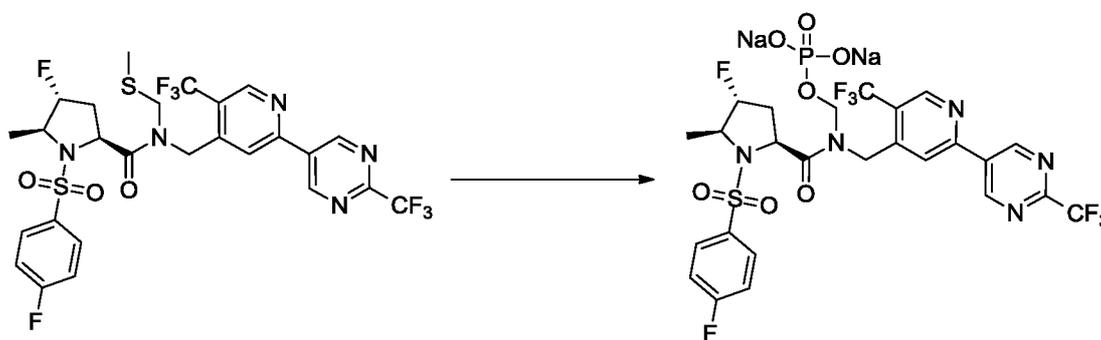
20

[01508] NaHMDS (2,46 мл, 2М в ТГФ, 3,00 экв.) добавляли по каплям в раствор (2*S*,4*R*,5*S*)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-*N*-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксиамида (1,0 г, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученный раствор встряхивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . К нему по каплям добавляли

25

йод(метилсульфанил)метан (2,5 г, 13,30 ммоль, 8,10 экв.) при -78°C. Полученный раствор встряхивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок сначала очищали на колонке с силикагелем, элюируя с помощью этилацетата/петролейного эфира (1/4). Затем полученный продукт повторно очищали путем препаративной флеш-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, С18 с силикагелем; подвижная фаза, повышение от CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) равного 5% до CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) равного 95% в течение 30 минут; детектор, УФ 254 нм. Это приводило к образованию указанного в заголовке соединения (500 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 670.

[01509] Этап 3: Получение натрия ((2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамидо)метилфосфата



[01510] Смесь (2S,4R,5S)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-N-[(метилсульфанил)метил]-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (420 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.), H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,88 г, 19,19 ммоль, 30,59 экв.) и молекулярного сита 3А в тетрагидрофуране (35 мл) встряхивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Одной порцией добавляли NIS (282 мг, 1,25 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор встряхивали в течение 1 ч при 30°C. Полученный раствор разводили в 35 мл метанола. Твердое вещество отфильтровывали. Затем реакцию гасили 5% раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Значение pH раствора довели до 10 с помощью твердого карбоната натрия. Твердое вещество отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под

вакуумом. Неочищенный продукт очищали путем препаративной флеш-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, C18 с силикагелем; подвижная фаза, повышение от метанол/Н<sub>2</sub>О равного 0% до метанол/Н<sub>2</sub>О равного 100% в течение 30 минут; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции при 15% концентрировали под вакуумом и затем лиофилизировали досуха, получая соль натрия (229 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H<sup>+</sup>] 720. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,73 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,41- 7,28 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 11,1, 6,6 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,29 - 5,16 (m, 2H), 4,98 - 4,75 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

10

[01511] Определение IC<sub>50</sub> иллюстративных соединений.

[01512] IC<sub>50</sub> (эффективная концентрация) соединений на каналах TRPA1 человека и крысы определяли с использованием инструмента FLIPR Tetra. Клетки CHO, экспрессирующие TRPA1, высевали в 384-луночные планшеты, инкубировали в течение ночи при 37°C и загружали кальциевым индикаторным красителем BD в течение 1 часа при 37°C, а затем 15 минут при комнатной температуре. Буфером для анализа был сбалансированный солевой раствор Хэнкса (HBSS, Hank's Balanced Salt Solution), содержащий 20 mM HEPES (pH подведен до 7,4) и 0,02% BSA.

20

[01513] После загрузки красителя и охлаждения планшета к клеткам добавляли соединения с помощью FLIPR Tetra. Затем планшеты инкубировали с соединениями в течение 20 минут при комнатной температуре перед добавлением агониста. После этой инкубации добавляли циннамальдегид в концентрации примерно EC<sub>80</sub> (75 мкМ для человеческого TRPA1 и 45 мкМ для крысиного TRPA1) для активации каналов и измеряли блокирование индуцированного циннамальдегидом входящего кальциевого тока.

25

[01514] IC<sub>50</sub> совмещали со стандартной функцией Хилла, сохраняя коэффициент Хилла (n) фиксированным на значении 1,5. Фиксирование коэффициента Хилла обычно уменьшает вариабельность определения IC<sub>50</sub>. IC<sub>50</sub> отдельно проверяли, чтобы удостовериться, что точки MIN и MAX были установлены правильно до валидации результатов.

30

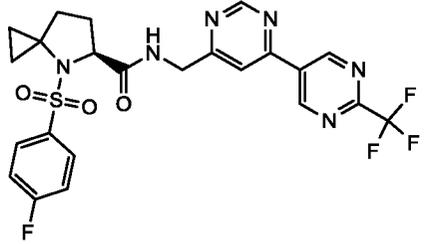
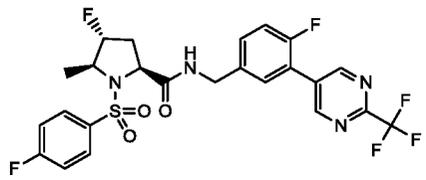
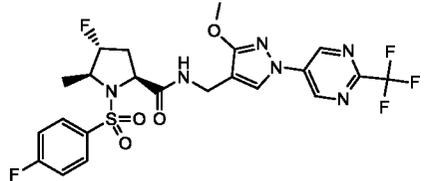
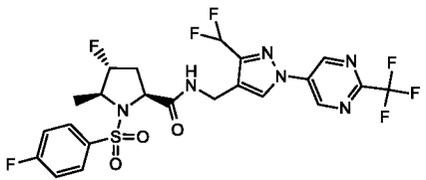
[01515] Указанные выше соединения примеров 1-4, 59, 68, 71, 78, 93, 94, 100, 102, 103, 104, 112, 114, 115, 122, 126, 129, 142, 157, 158 вместе с дополнительными соединениями, полученными с использованием указанных выше процедур или купленными в коммерческих источниках, показаны в таблице 2 ниже вместе с

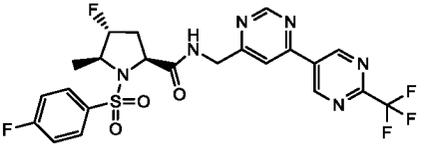
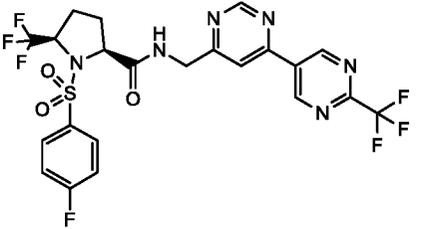
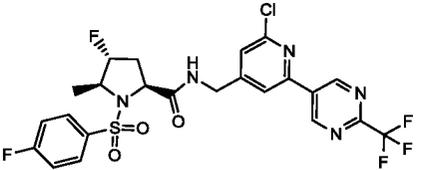
35

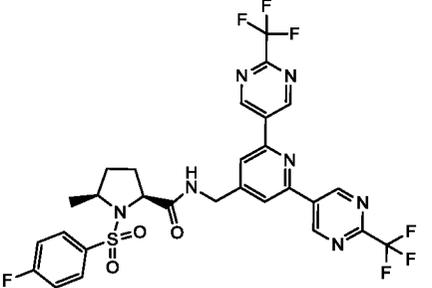
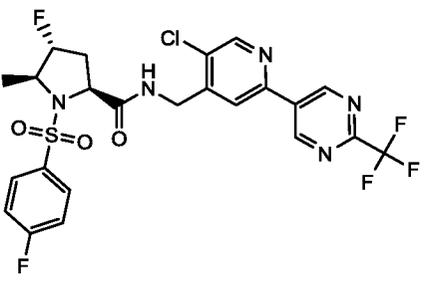
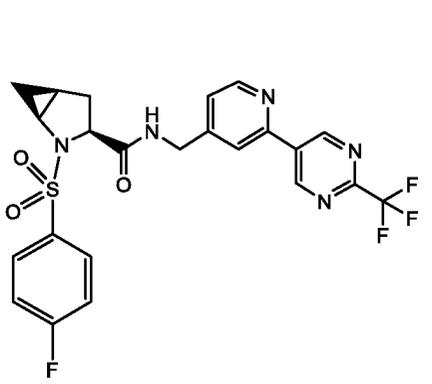
данными (микромольными)  $IC_{50}$  для hTRPA1 и протонными данными ЯМР для выбранных соединений.

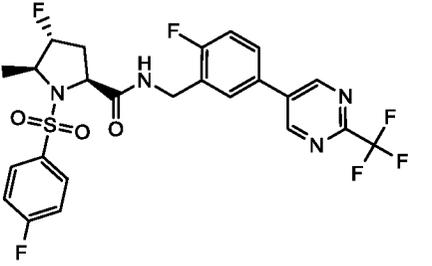
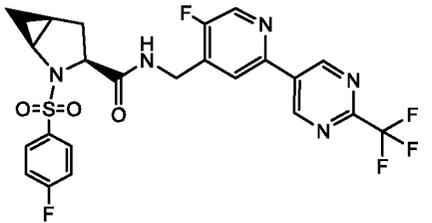
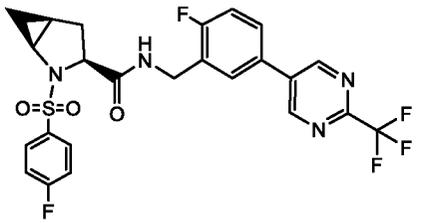
[01516]Таблица 2.

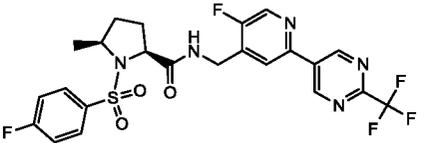
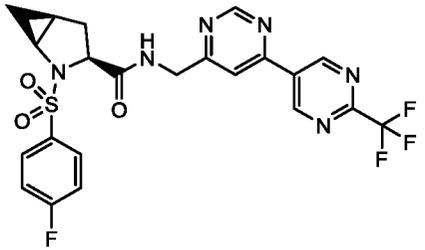
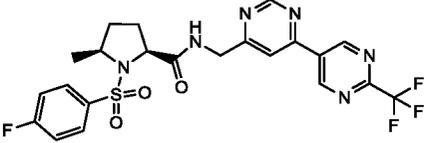
При мер	Структура	Название	hTRPA1 CHO Ca <sup>2+</sup> AUC EVO (IC <sub>50</sub> )	<sup>1</sup> H ЯМР	ЖХМС
1.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00191	<sup>1</sup> HЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,59 (s, 2H), 8,58 - 8,53 (s, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 4,88 - 4,63 (m, 3H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (s, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 1,34 - 1,32 (m, 3H).	560
2.		(2S,4R,5S)-4-циано-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00746	H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,12 (s, 2H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 4H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,79 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).	566
3.		(2S,5S)-N-[[2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00112	<sup>1</sup> HЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,56 (s, 2H), 7,94 - 7,91 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,94 - 4,90 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (s, 1H), 4,19 - 4,16 (s, 1H), 3,75 - 3,70 (s, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (s, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 4H)	558,2

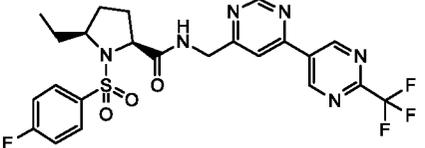
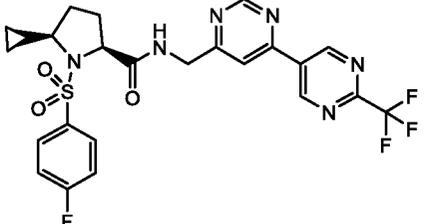
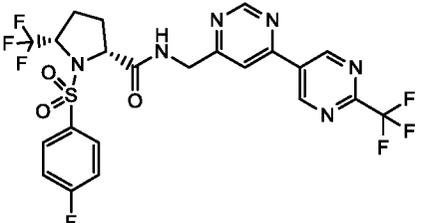
4.		(5S)-4-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-4-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид	0,0712	<sup>1</sup> Н ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 9,69 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,53 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 1H)	549
5.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00377	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,16 (s, 2H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 3H), 4,84 - 4,46 (m, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,51 - 2,25 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).	559
6.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирозол-4-ил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00962	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,10 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 3H), 4,78 - 4,51 (m, 2H), 4,25 - 4,03 (m, 6H), 2,59 - 2,16 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	561,2
7.		(2S,4R,5S)-N-[[3-(дифторметил)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирозол-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0262	<sup>1</sup> Н ЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,31 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,01 - 6,65 (t, J <sub>1</sub> = 54 Гц, J <sub>2</sub> = 9 Гц, 1H), 4,93 - 4,84 (dd, J <sub>1</sub> = 9 Гц, J <sub>2</sub> = 9 Гц, 1H), 4,79 - 4,61 (dd, J <sub>1</sub> = 3 Гц, J <sub>2</sub> = 3 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (dd, J <sub>1</sub> = 3 Гц, J <sub>2</sub> = 6 Гц, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 1H), 1,38 - 1,36 (d, J = 6 Гц, 3H).	581,2

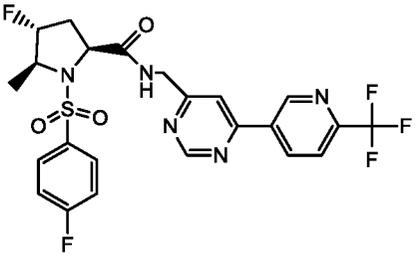
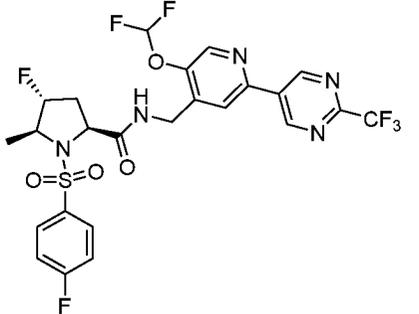
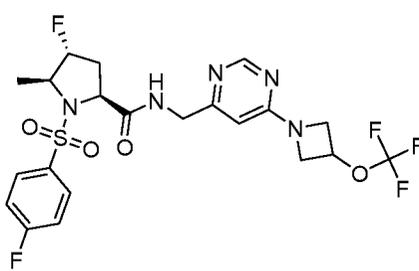
8.		<p>фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0173	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,70 (s, 2H), 9,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,82 - 4,69 (d, $J = 52$ Гц, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,63 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 1H), 1,44 - 1,43 (m, 3H)	543,2
9.		<p>(2S,5R)-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-(трифторметил)-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0422	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9,67 (s, 2H), 9,34 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,82 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 2H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,63 - 4,42 (m, 2H), 4,25 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H).	579,2
10.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00226	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,57 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,81 - 4,80 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 4,64 - 4,63 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 1,37 - 1,35 (d, $J = 6$ Гц, 3H)	

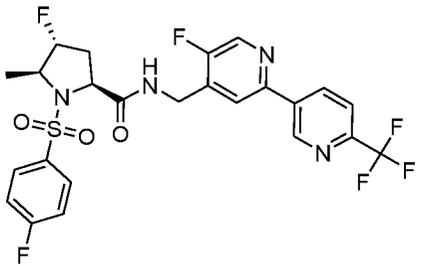
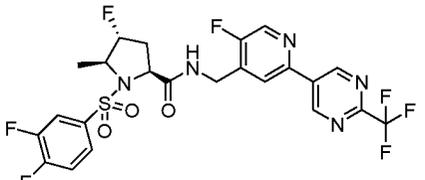
11.		(2S,5S)-N-[[2,6-бис[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00317	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,65 (s, 4H), 8,03 (s, 2H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,22 - 4,19 (m, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 3H)	670,2
12.		(2S,4R,5S)-N-[[[5-хлор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00294	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,62 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,21(s, 1H), 7,91-7,94 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,75 (d, J = 52,8 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,32 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,17-4,07(m, 1H), 2,67-2,57(m, 1H), 2,37-2,20(m, 1H), 1,27(s, 3H).	576,1
13.		(1S,3S,5S)-2-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид	0,023	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,65 (d, J = 0,5 Гц, 2H), 8,74 (dd, J = 5,1, 0,7 Гц, 1H), 8,69 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 10,9, 2,4 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 9,7, 6,1 Гц, 2H), 3,68 (ddd, J = 7,1, 5,8, 2,6 Гц, 1H), 1,97 (dd, J = 13,2, 2,4 Гц, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,34 (dq, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 0,71 (dt, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 0,55 (ddd, J = 6,2, 4,8, 2,6 Гц, 1H).	522,2

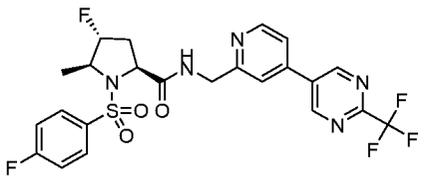
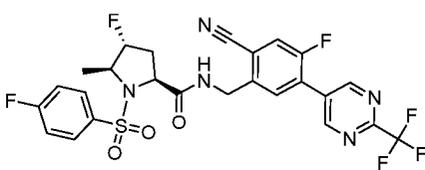
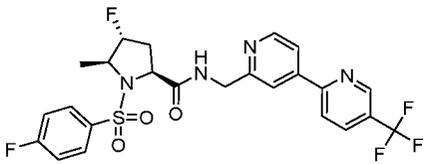
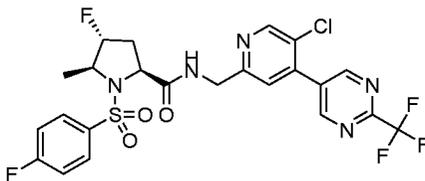
14.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00214	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 2H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,78 - 4,53 (m, 2H), 4,28 - 4,24 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 1,34 (s, 3H)	549
15.		(1S,3S,5S)-2-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид	0,00060	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 8,77 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,70 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 4,65 - 4,36 (m, 3H), 3,68 (ddd, J = 6,9, 5,7, 2,6 Гц, 1H), 1,95 (dd, J = 13,2, 2,6 Гц, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 1H), 1,35 (dq, J = 10,5, 5,5 Гц, 1H), 0,71 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 0,62 - 0,50 (m, 1H).	540,2
16.		(1S,3S,5S)-2-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид	0,00212	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,36 (s, 2H), 8,53 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 2H), 7,96 - 7,80 (m, 2H), 7,54 - 7,34 (m, 3H), 4,52 (dd, J = 10,9, 2,4 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 10,0, 6,0 Гц, 2H), 3,65 (ddd, J = 7,0, 5,8, 2,6 Гц, 1H), 1,94 (dd, J = 13,1, 2,4 Гц, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,41 - 1,23 (m, 1H), 0,73 - 0,60 (m, 1H), 0,57 (ddd, J = 6,1, 4,8, 2,6 Гц, 1H).	539,2

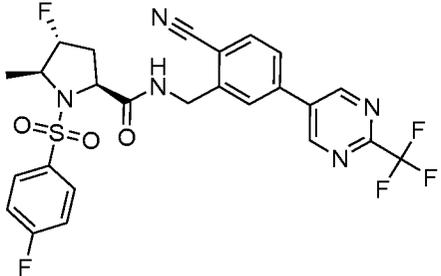
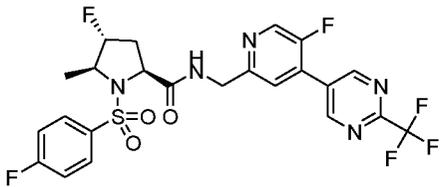
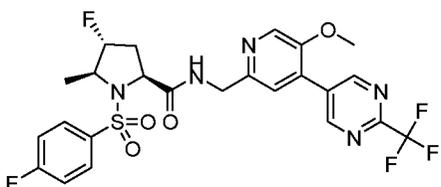
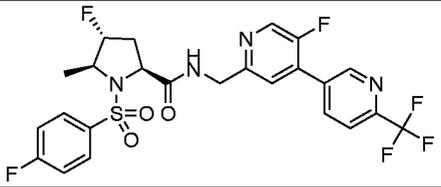
17.		<p>(2S,5S)-1-(4- фторфенил)сульфонил-N-[[5- фтор-2-[2- (трифторметил)пиримидин-5-ил]- 4-пиридил]метил]-5-метил- пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00137	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9,58 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 5,06 - 5,00 (s, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,51 - 1,50 (m, 3H)	543,2
18.		<p>(1S,3S,5S)-2-(4- фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2- (трифторметил)пиримидин-5- ил]пиримидин-4-ил]метил]-2- азабицикло[3,1,0]гексан-3- карбоксамид</p>	0,0298	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,72 (d, $J = 0,5$ Гц, 2H), 9,33 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,69 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 8,14 - 7,99 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 4,60 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 3,69 (td, $J = 6,0, 3,7$ Гц, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,2, 2,4$ Гц, 1H), 1,59 (td, $J = 12,4, 11,9, 5,6$ Гц, 1H), 1,35 (dd, $J = 7,7, 5,3$ Гц, 1H), 0,72 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Гц, 2H).	523,2
19.		<p>(2S,5S)-1-(4- фторфенил)сульфонил-5-метил- N-[[6-[2- (трифторметил)пиримидин-5- ил]пиримидин-4- ил]метил]пирролидин-2- карбоксамид</p>	0,00522	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,63 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 3H)	525,2

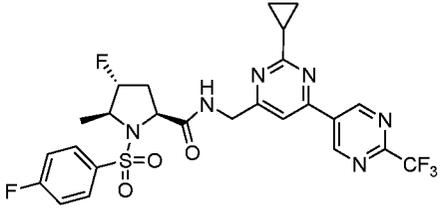
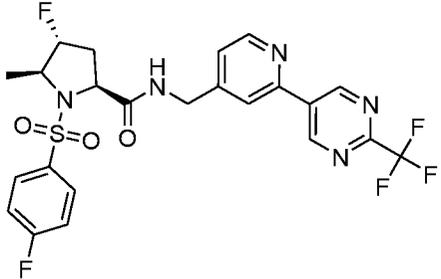
20.		(2S,5S)-5-этил-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0109	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,71 (s, 2H), 9,34 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,77 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 2H), 4,64 – 4,47 (m, 2H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 1,99 – 1,71 (m, 3H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	539,2
21.		(2S,5R)-5-циклопропил-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0713	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,78 – 9,58 (m, 2H), 9,34 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,85 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,32 – 8,20 (m, 1H), 8,14 – 7,96 (m, 2H), 7,58 – 7,33 (m, 2H), 4,70 – 4,41 (m, 2H), 4,23 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,07 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,43 (ddt, J = 12,3, 9,6, 7,2 Гц, 1H), 1,11 (tdd, J = 8,3, 5,0, 3,4 Гц, 1H), 0,56 – 0,44 (m, 1H), 0,39 (ddt, J = 8,2, 1,9, 1,3 Гц, 2H), 0,25 (dtd, J = 9,4, 3,2, 1,5 Гц, 1H).	551,2
22.		(2R,5S)-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-(трифторметил)-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	3,61	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,67 (s, 2H), 9,34 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,82 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 – 8,05 (m, 2H), 7,63 – 7,40 (m, 2H), 4,68 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,63 – 4,41 (m, 2H), 4,25 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,00 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H).	579,2

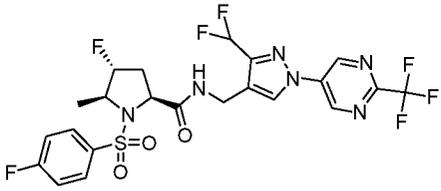
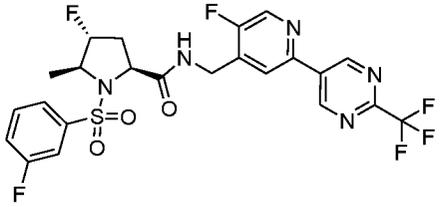
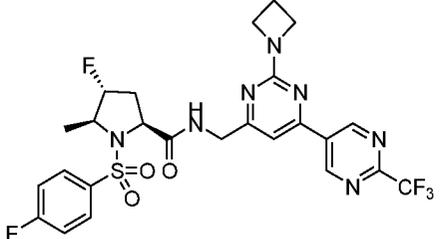
23.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0856	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,55 (s, 1H), 9,31 (m, 1H), 8,75 - 8,73 (s, 1H), 8,20 - 8,16 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,27 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 3H).	542,2
24.		(2S,4R,5S)-N-((5-(дифторметокси)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0193	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,59 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,94 - 6,58 (t, J = 72,0 Гц, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 4,81 - 4,67 (d, J = 56,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,36 - 2,07 (m, 1H), 1,40 - 1,38 (d, J = 8,0 Гц, 3H).	608
25.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	2,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,69 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 2H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 3H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 1,42 - 1,40 (d, J = 8,0 Гц, 3H).	536

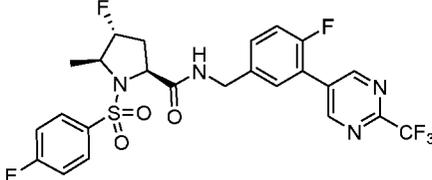
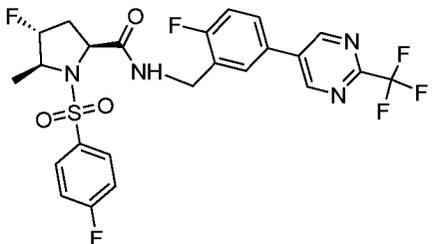
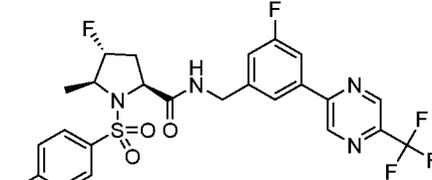
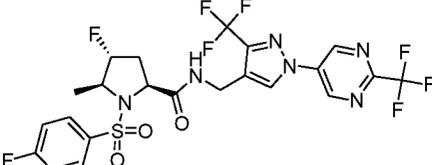
26.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-6'- (трифторметил)-2,3'-бипиридин- 4-ил)метил)-1-(4- фторфенилсульфонил)-5- метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0412	<sup>1</sup> НЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ9,40 (s, 1H), 8,60 - 8,57 (m, 2H), 8,11 - 8,08 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,82 - 3,81 (m, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 2,64 - 2,20 (m, 2H), 1,38 - 1,36 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	559
27.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2- (2-(трифторметил)пиримидин-5- ил)пиридин-4-ил)метил)-5-метил- 1-(фенилсульфонил)пирролидин- 2-карбоксамид	0,0464	<sup>1</sup> НЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ9,58 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,23 - 8,21 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,17 - 4,08(m, 1H), 2,64 - 2,15 (m, 2H), 1,40 - 1,37 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	542
28.		(2S,4R,5S)-1-(3,4- дифторфенилсульфонил)-4- фтор-N-((5-фтор-2-(2- (трифторметил)пиримидин-5- ил)пиридин-4-ил)метил)-5- метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00696	<sup>1</sup> НЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ9,6 - 9,5 (s, 2H), 8,58 - 8,58 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,84 - 4,83 (m, 1H), 4,67 - 4,66 (m, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 1,39 - 1,36 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	578

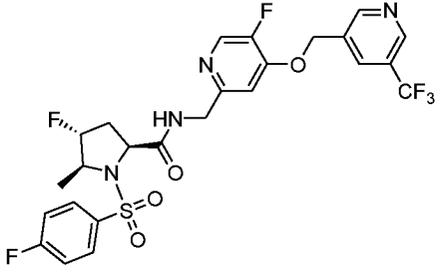
29.		<p>-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,113	$^1\text{HЯМР}(300 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3) \delta$ 9,22 (s, 2H), 8,76(d, $J = 4,8 \text{ Гц}$ , 1H), 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 3,9 \text{ Гц}$ , 1H), 7,65 (br, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,81 - 4,62 (m, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 2,62 - 2,33 (m, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 1H), 1,40 - 1,34 (m, 3H).	542
30.		<p>(2S,4R,5S)-N-(2-циано-4-фтор-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)бензил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00865	$^1\text{HЯМР}(400 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3) \delta$ 9,20 (s, 2H), 7,92 - 7,85(m, 3H), 7,60 (d, $J = 9,6 \text{ Гц}$ , 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 50,8 \text{ Гц}$ , 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 7,2 \text{ Гц}$ , 3H).	584
31.		<p>(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2,4'-бипиридин-2'-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0587	$^1\text{HЯМР}(400 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3) \delta$ 8,98 (s, 1H), 8,72(d, $J = 5,1 \text{ Гц}$ , 1H), 8,08 - 8,01 (m, 3H), 7,94 - 7,89 (m, 3H), 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4,88 - 4,63 (m, 3H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 2,54 - 2,28 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 7,2 \text{ Гц}$ , 3H).	541,1
32.		<p>(2S,4R,5S)-N-((5-хлор-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид</p>	0,0104	$^1\text{HЯМР}(400 \text{ МГц}, \text{CDCl}_3) \delta$ 9,15 (s, 2H), 8,75(s, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 2H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 1,39 (d, $J$	576

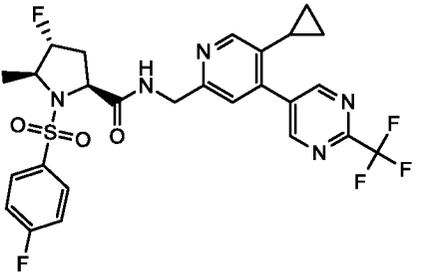
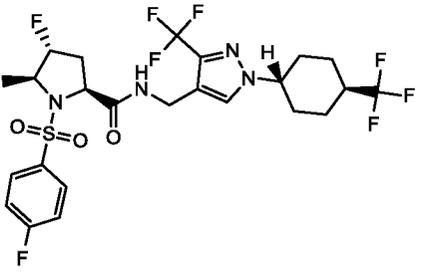
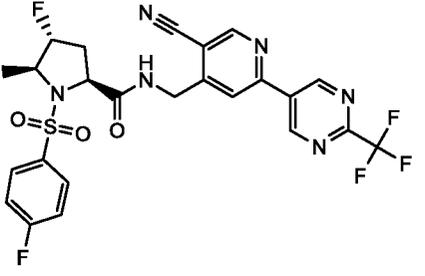
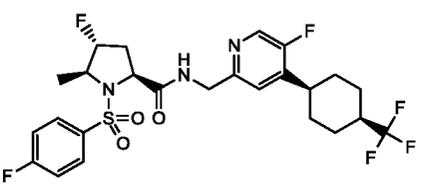
				= 7,2 Гц, 3H).	
33.		(2S,4R,5S)-N-([2-циано-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00358	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,26 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4,79 - 4,60 (m, 3H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 2,39 - 2,14 (m, 2H), 1,34 - 1,32 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	566
34.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-([5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0388	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,24 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,76 - 7,74 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,80 - 4,56 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 2,62 - 2,18 (m, 2H), 1,39 - 1,37 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	560
35.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-N-([5-метокси-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ил]метил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0531	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,17(s, 2H), 8,40(s, 1H), 7,91 - 7,88(m, 2H), 7,67(m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 4,92 - 4,87(m, 1H), 4,78 - 4,58(m, 2H), 4,24 - 4,19(t, J = 9,2Гц, 1H), 4,13 - 4,00(m, 4H), 2,57 - 2,50(m, 2H), 1,39 - 1,37 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	572
36.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-([5-фтор-4-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиридин-2-ил]метил)-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,026	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 - 8,22 (d, J = 8Гц, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,85 - 7,83 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 2H),	559

				4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 2H), 4,27 - 4,23 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 1H), 1,41 - 1,39 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).	
37.		(2S,4R,5S)-N-([2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0054	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9,69 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,91 - 4,73 (m, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 2H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 3H), 1,37 - 1,35 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,27 - 1,12 (m, 4H).	583
38.		(4R,5S)-4-фтор-1-[(4-фторбензол)сульфонил]-5-метил-N-([2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиридин-4-ил]метил)пирролидин-2-карбоксамид	0,0694	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9,63 (s, 2H), 8,70 - 8,69 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 2H), 7,52 - 7,51 (d, $J = 4$ Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,86 - 4,74 (d, $J = 46,4$ Гц, 1H), 4,70 - 4,54 (m, 2H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 2H), 1,36 - 1,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).	542
39.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-5-метил-1-(пиридин-4-илсульфонил)пирролидин-2-карбоксамид	0,63	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,563 (s, 2H), 8,95 - 8,94 (s, 2H), 8,58 - 8,58 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,61 - 7,26 (m, 1H), 4,97 - 4,85 (m, 2H), 4,69 - 4,53 (m, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 2,64 - 2,25 (m, 2H), 1,40 - 1,25 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).	543

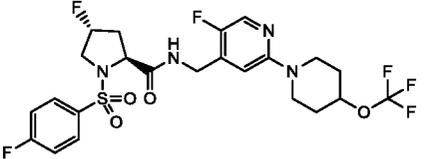
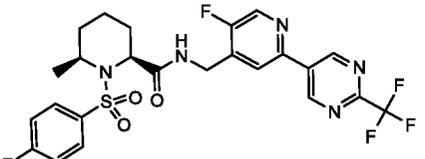
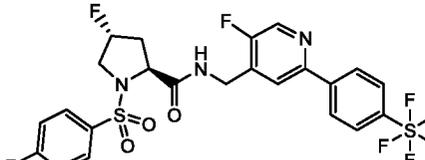
40.		(2S,4R,5S)-N-[[3-(дифторметил)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-1H-пиразол-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторбензолсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0431	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,31 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,01 - 6,65 (t, 1H), 4,93 - 4,84 (dd, $J_1 = 16,5$ Гц, $J_2 = 8,1$ Гц, 1H), 4,79 - 4,61 (dd, $J_1 = 51,0$ Гц, $J_2 = 27,0$ Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (dd, $J_1 = 15,9$ Гц, $J_2 = 3,9$ Гц, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 1H), 1,38 - 1,36 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).	581
41.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-(3-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0405	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,55 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 4,82 - 4,81 (m, 1H), 4,53 - 4,47 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 1,40 - 1,39 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).	560
42.		(2S,4R,5S)-N-((2-(азетидин-1-ил)-2'-(трифторметил)-4,5'-бипиримидин-6-ил)метил)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0219	<sup>1</sup> H ЯМР (300МГц, ДМСО) δ 9,60 (s, 2H), 8,95 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 4,98 - 4,80 (d, $J = 55,5$ Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 6H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 4H), 1,23 - 1,21 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).	598

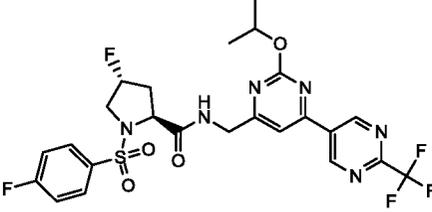
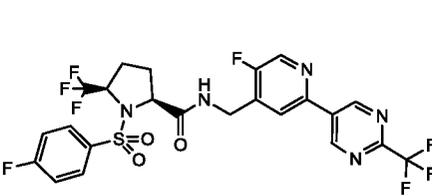
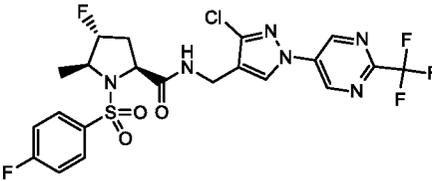
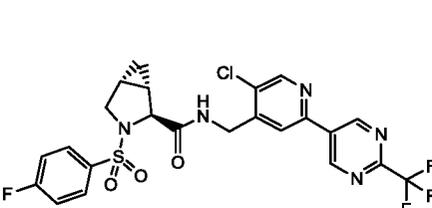
43.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-(4-фтор-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)бензил)-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00939	<sup>1</sup> H ЯМР (МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,16 (s, 2H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 3H), 4,84 - 4,46 (m, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,22 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,51 - 2,25 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	559
44.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-(2-фтор-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)бензил)-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00734	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 2H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,78 - 4,53 (m, 2H), 4,28 - 4,24 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	549
45.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)бензил)-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00805	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,50 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,94 - 8,90 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 4H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 4,98 - 4,81 (dd, J <sub>1</sub> = 51,0 Гц, J <sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 2,36 - 2,11 (m, 2H), 1,24 - 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	559
46.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метил-N-((3-(трифторметил)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1H-пирозол-4-ил)метил)пирролидин-2-	0,0262	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,93-4,79 (m, 2H), 4,39-4,22 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,35-	599

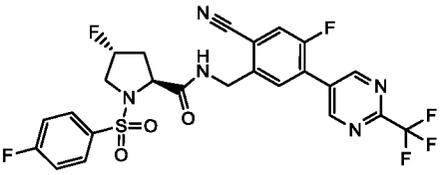
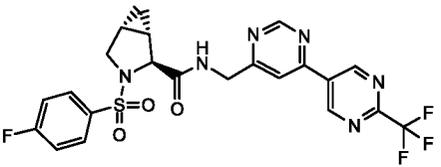
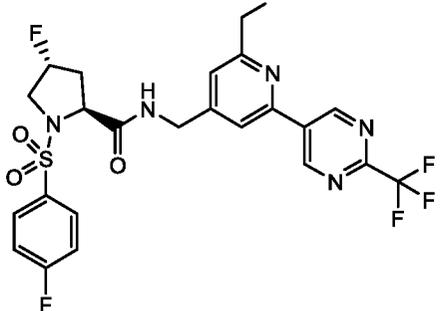
		карбоксамид		2,31 (m, 1H), 1,39-1,36 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).	
47.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-4-((5-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	1,9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 8,89 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,95 - 4,82 (dd, $J_1 = 51,6$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 2,51 - 2,06 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).	539
48.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1-(4-фторфенилсульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,105	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 8,99-8,94 (m, 3H), 8,43 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,95 - 4,82 (dd, $J_1 = 51,2$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 2,50 - 2,10 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).	589

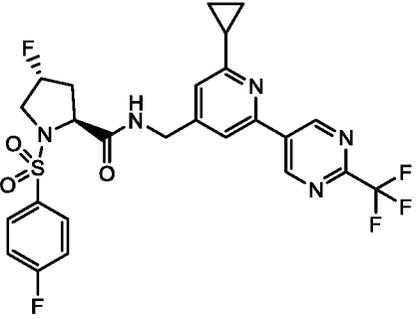
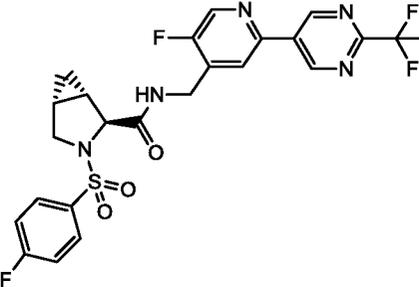
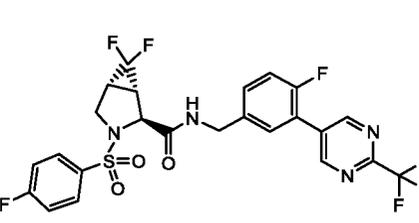
49.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0367	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 4,93 - 4,62 (m, 3H), 4,25 - 4,26 (m, 2H), 2,55 - 2,29 (m, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,40 - 1,38 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07 - 1,03 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 0,83 - 0,82 (d, J = 5,6 Гц, 2H).	582
50.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]пирозол-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0505	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 - 7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 2,43 - 2,40 (m, 3H), 2,24 - 2,21 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 4H), 1,33 - 1,31 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	603,2
51.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циано-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0155	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,70 (s, 2H), 9,23 - 9,17 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,96 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 2,43 - 2,08 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	567,1
52.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогексил]-2-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0089	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,32 - 8,31 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 4,80 - 4,53 (m, 3H), 4,27 - 4,06 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (s, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 2H), 2,31 - 1,98 (m, 5H), 1,63 - 1,47 (m, 4H), 1,38 - 1,35 (d, J =	564,2

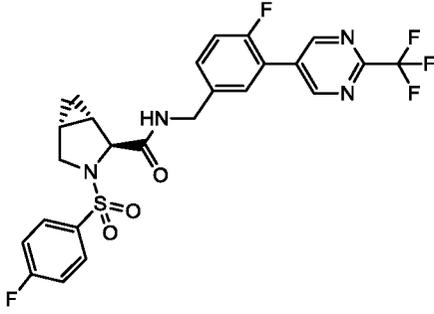
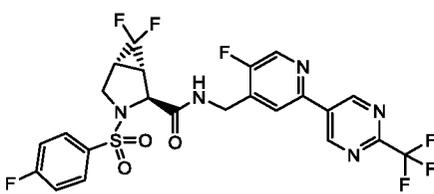
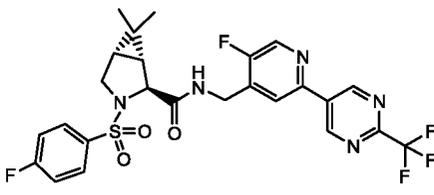
				6,9 Гц, 3H).	
53.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-4-[4-(трифторметил)циклогексил]-2-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0646	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,32 - 8,31 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 4,80 - 4,57 (m, 3H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (s, 1H), 2,53 - 2,25 (m, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 6H), 1,38 - 1,35 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	564,2
54.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[4-(трифторметил)циклогексил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00638	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (s, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,38 - 7,20 (m, 4H), 4,79 - 4,50 (m, 3H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,59 - 2,10 (m, 5H), 1,83 - 1,70 (m, 6H), 1,33 - 1,31 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	564,2
55.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[4-(трифторметил)циклогексил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00589	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 4,80 - 4,49 (m, 3H), 4,28 - 4,03 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,59 - 2,21 (m, 2H), 2,09 - 2,05 (m, 5H), 1,70 - 1,41 (m, 4H), 1,34 - 1,32 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	564,2
56.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0669	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,75 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	548,1

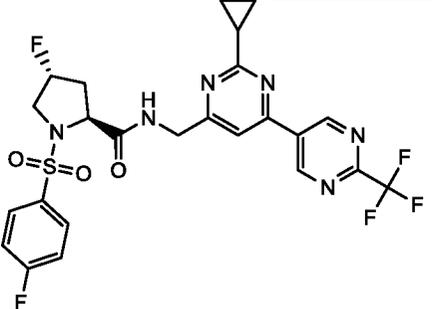
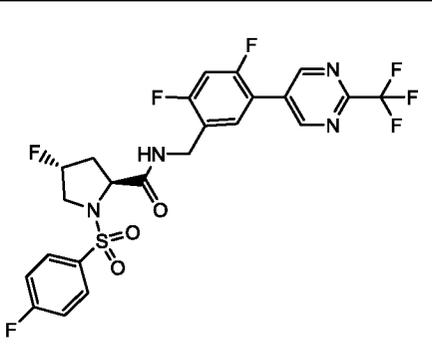
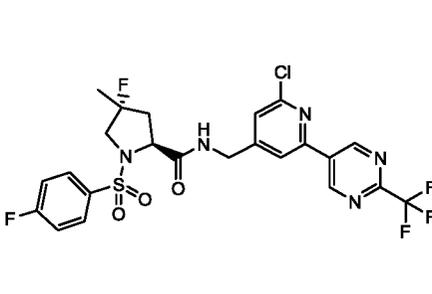
57.		(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0494	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 3H), 6,90(br, 1H), 5,07 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H).	567,1
58.		(2S,6S)-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-6-метилпиперидин-2-карбоксамид	0,0739	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,53 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,42 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 4H), 1,08 - 1,03 (m, 1H).	540,1
59.		(2S,4R)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[4-(пентафторсульфанил)фенил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,161	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,03 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 4H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 5,30 - 5,11 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,23 (dd, J = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,79 - 3,55 (m, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 1H).	RT = 5,78 min [M+H] m/z = 602,3

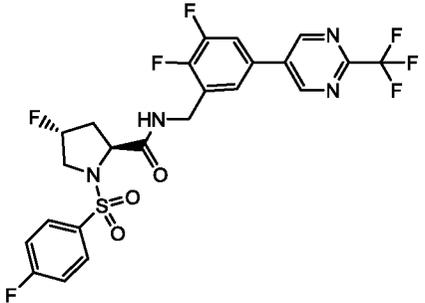
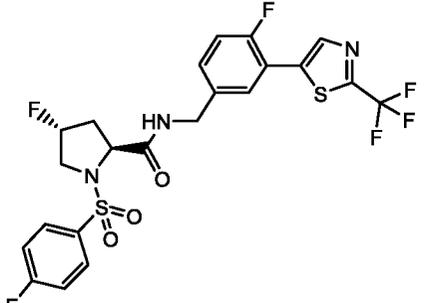
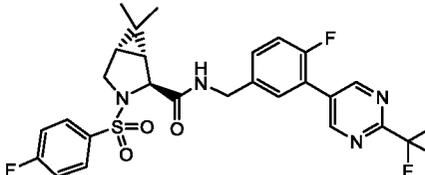
60.		(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-изопропокси-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0831	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,70 (s, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 3H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 5,52 - 5,46 (m, 1H), 5,14 (d, J = 52 Гц, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 4,29 - 4,27 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 2,53 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,46 - 1,45 (d, J = 6 Гц, 6H).	587,1
61.		(2S,5R)-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид	0,0216	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,56 (s, 2H), 8,82 - 8,68 (m, 2H), 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 4,65 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,43 (m, 2H), 4,23 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,99 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 1H).	596,1
62.		(2S,4R,5S)-N-[[3-хлор-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирозол-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0582	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,25 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 2H), 4,30 - 4,05 (m, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 1,39 - 1,37 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	565,1
63.		(1S,2S,5R)-N-[[5-хлор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-(4-фторфенил)сульфонил-3-азабцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид	0,00616	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,62 (s, 2H), 8,96 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,85 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,05 - 7,83 (m, 2H), 7,63 - 7,27 (m, 2H), 4,72 - 4,35 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,92 - 3,66 (m, 1H), 3,49 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 1,61 (dtd, J = 8,6, 7,6, 7,1, 3,9 Гц, 2H), 0,71 - 0,42 (m, 1H), -0,89 (q, J = 4,5 Гц, 1H).	556,1

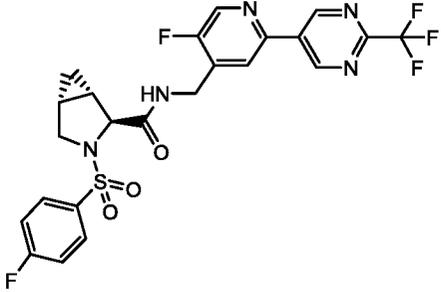
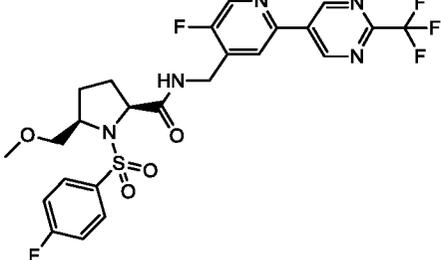
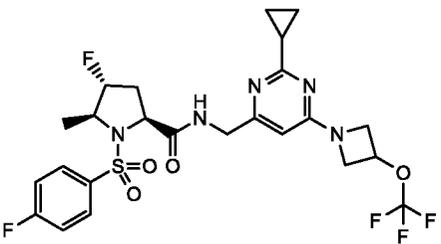
64.		(2S,4R)-N-[[2-циано-4-фтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0445	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,31 (s, 2H), 9,08 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 5,18 (d, J = 52,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,16 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H).	570,1
65.		(1S,2S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[6-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил]-3-азабисцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид	0,0648	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,70 (d, J = 0,9 Гц, 2H), 9,35 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,98 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 - 7,78 (m, 2H), 7,64 - 7,27 (m, 2H), 4,69 - 4,37 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1,84 - 1,40 (m, 2H), 0,56 (td, J = 7,9, 5,4 Гц, 1H), -0,83 (q, J = 4,5 Гц, 1H).	523,2
66.		(2S,4R)-N-[[2-этил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0769	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,64 (s, 2H), 8,99 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 - 7,89 (m, 3H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,41 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 52,3 Гц, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 2,85 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,45 (dd, J = 3,8, 1,9 Гц, 1H), 2,22 - 1,96 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,6 Гц, 3H).	556,2

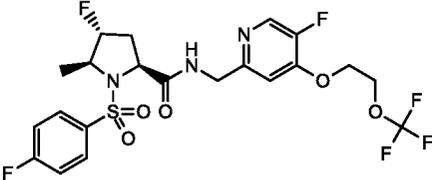
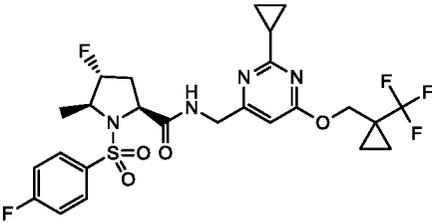
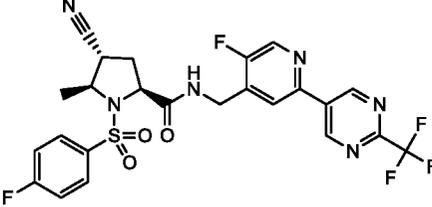
67.		(2S,4R)-N-[[2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0651	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 8,97 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 5,20 (d, <i>J</i> = 52,3 Гц, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 2H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 2,45 (dd, <i>J</i> = 3,7, 1,8 Гц, 1H), 2,16 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 8,3, 4,9 Гц, 2H), 1,14 – 0,95 (m, 4H).	568,2
68.		(1S,4R,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0146	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 8,92 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,78 (m, 2H), 7,69 – 7,13 (m, 2H), 4,69 – 4,37 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,97 – 3,60 (m, 1H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 1,58 (dt, <i>J</i> = 7,7, 3,8 Гц, 2H), 0,72 – 0,36 (m, 1H), -0,86 (q, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H).	540,1
69.		(1R,4S,5S)-6,6-дифтор-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0457	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 – 9,27 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 2H), 8,93 – 8,88 (m, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 4,44 – 4,39 (m, 3H), 3,94 – 3,87 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 2H).	575,2

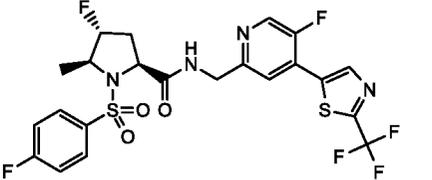
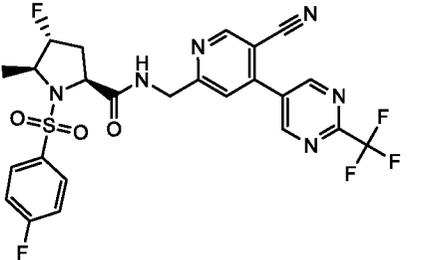
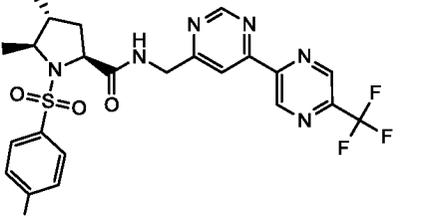
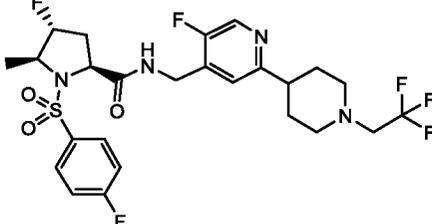
70.		(1S,4R,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0113	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 – 9,25 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 8,78 – 8,72 (m, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (dd, J = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 4H), 4,47 – 4,30 (m, 2H), 4,22 – 4,13 (s, 1H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 2H), 0,58 – 0,48 (m, 1H), -0,75 – -0,83 (m, 1H).	539,2
71.		(1R,4S,5S)-6,6-дифтор-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0462	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,61 – 9,57 (s, 2H), 9,13 – 9,05 (m, 1H), 8,81 – 8,77 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 – 8,16 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 4,62 – 4,49 (m, 2H), 4,48 – 4,45 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 2H).	576,2
72.		(1S,4S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0147	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,60 – 9,52 (s, 2H), 8,98 – 8,92 (m, 1H), 8,81 – 8,76 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 – 8,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (s, 3H), 0,49 – 0,42 (s, 3H).	568,2

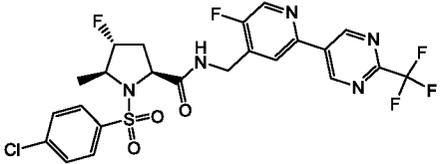
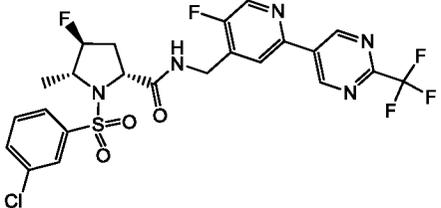
73.		(2S,4R)-N-[[2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0567	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,62 (s, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 5,07 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,89 - 3,66 (m, 2H), 2,62 - 2,34 (m, 2H), 2,33 - 2,11 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 4H).	569,1
74.		(2S,4R)-N-[[2,4-дифтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0651	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,24 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 8,88 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 5,18 (d, J = 52,5 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,17 (dd, J = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 2,39 (dq, J = 17,0, 9,7, 8,4 Гц, 1H), 2,07 (dddd, J = 42,5, 13,8, 10,0, 3,4 Гц, 1H).	563,2
75.		(2S,4R)-N-[[2-хлор-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-4-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0666	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,60 (s, 2H), 9,04 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,72 - 3,48 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 1H), 1,39 (d, J = 20,8 Гц, 3H).	RT = 6,27 min [M+H] m/z = 576,2

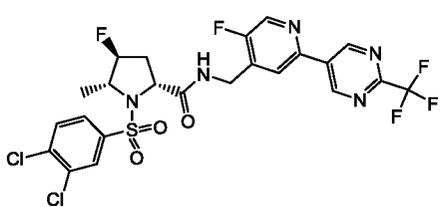
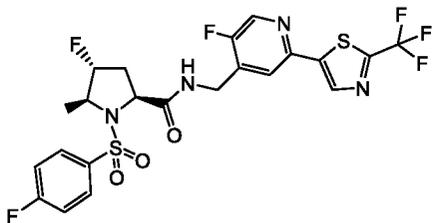
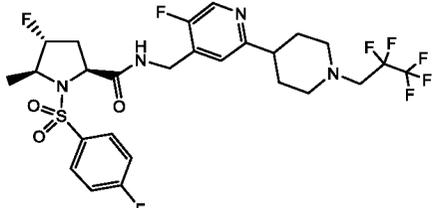
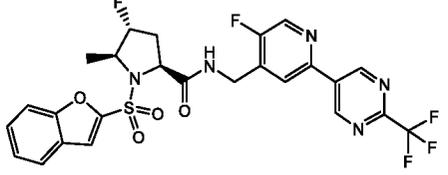
76.		(2S,4R)-N-[[2,3-дифтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0393	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 8,88 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,04 – 7,87 (m, 2H), 7,82 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 5,18 (d, J = 52,5 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,17 (dd, J = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,66 – 3,48 (m, 1H), 2,39 (dq, J = 17,0, 9,7, 8,4 Гц, 1H), 2,07 (dddd, J = 42,5, 13,8, 10,0, 3,4 Гц, 1H).</p>	563,2
77.		(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,0733	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,92 – 8,85 (m, 1H), 8,61 – 8,56 (m, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 5,28 – 5,10 (d, J = 52,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H).</p>	550,2
78.		(1S,4S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[4-фтор-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0234	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,29 – 9,24 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 8,80 – 8,74 (m, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 4,45 – 4,30 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (s, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 3,23 – 3,17 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), 1,38 – 1,30 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 0,96 – 0,90 (s, 3H), 0,58 – 0,50 (s, 3H).</p>	567,2

79.		(1S,4R,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,0146	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,60 (s, 2H), 8,92 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,04 – 7,78 (m, 2H), 7,69 – 7,13 (m, 2H), 4,69 – 4,37 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,97 – 3,60 (m, 1H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 1,58 (dt, $J = 7,7, 3,8$ Гц, 2H), 0,72 – 0,36 (m, 1H), -0,86 (q, $J = 4,5$ Гц, 1H).	540,1
80.		(2S,5R)-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид	0,0982	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,59 (s, 2H), 8,78 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,69 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,12 – 7,97 (m, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,16 (dd, $J = 7,7, 6,4$ Гц, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,96 – 1,71 (m, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 1H).	572,1
81.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,0553	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,92 – 7,90 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,09 – 5,07 (m, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 1H), 4,44 – 4,25 (m, 3H), 4,23 – 4,07 (m, 4H), 2,54 – 2,48 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,41 – 1,39 (m, 3H), 1,17 – 1,09 (m, 2H), 1,09 – 0,99 (m, 2H).	576

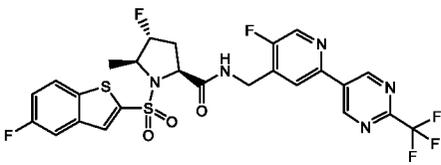
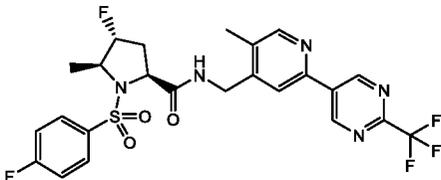
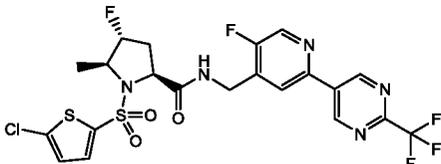
82.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-4-[2-(трифторметокси)этокси]-2-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,166	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,33 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,57 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 3H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,80 - 4,67 (d, J = 54,6Гц, 1H), 4,59 - 4,55 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 1,41 - 1,40 (d, J = 6,8Гц, 3H).	542
83.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,147	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,54 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 4,79 - 4,66 (d, J = 51 Гц, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 4H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 2,55 - 2,27 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,42 - 1,40 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 1,27 - 1,09 (m, 6H), 0,98 - 0,91 (m, 2H).	575,2
84.		(2S,4R,5S)-4-циано-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0653	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,53 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 4,94 - 4,86 (dd, J = 17,4Гц, J = 7,2Гц, 1H), 4,58 - 4,50 (dd, J = 16,8Гц, J = 5,1Гц, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,60 - 1,58 (d, J = 6,3Гц, 3H).	567,1

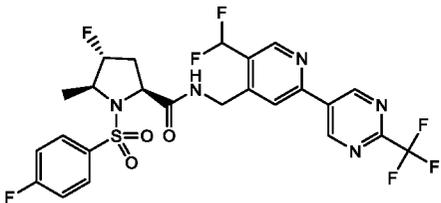
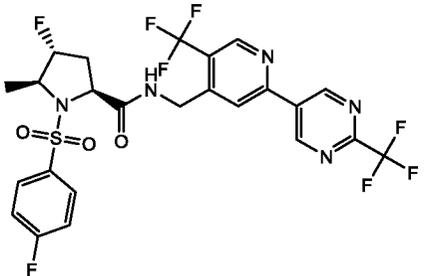
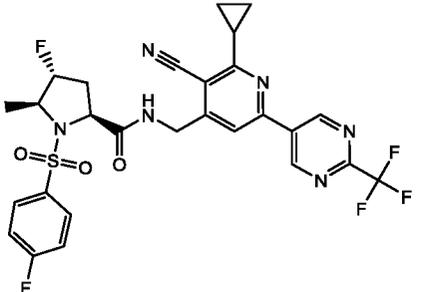
85.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-4-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]-2-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0337	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,61 - 8,58 (m, 2H), 7,94 - 7,87 (m, 3H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 4,98 - 4,80 (m, 1H), 4,80 - 4,67 (d, J = 51,3, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 1,42 - 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	565,1
86.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циано-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,124	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,29 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 3H), 7,54 - 7,53 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,81 - 4,61 (m, 2H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 1,41 - 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	567
87.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,184	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,85 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 3H), 4,88 - 4,68 (m, 3H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 2,58 - 2,34 (m, 2H), 1,44 - 1,43 (m, 3H).	543
88.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0423	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,83 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,88 (dd, J = 51,4, 2,9 Гц, 1H), 4,54 - 4,27 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,03 -	579,2

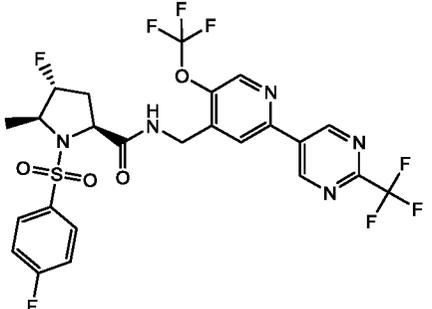
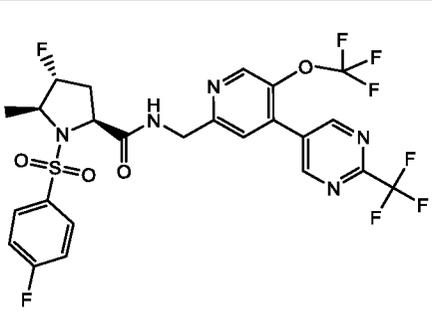
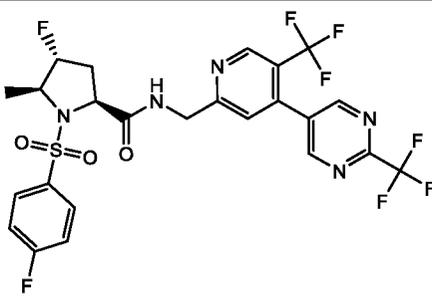
				3,84 (m, 1H), 3,14 (q, J = 10,3 Гц, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 2H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,03 (m, 4H), 1,85 – 1,61 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	
89.		(2S,4R,5S)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00708	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,59 (s, 2H), 9,05 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,97 – 7,80 (m, 4H), 4,90 (dd, J = 51,5, 2,8 Гц, 1H), 4,66 – 4,42 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 10,1, 7,0 Гц, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 2,44 – 2,12 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	622,0
90.		(2S,4R,5S)-1-(4-хлорфенил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00250	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 9,05 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 2H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 4,90 (dd, J = 51,3, 2,8 Гц, 1H), 4,68 – 4,43 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 2,47 – 2,09 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	576,1
91.		(2S,4R,5S)-1-(3-хлорфенил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,02002	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 9,10 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,03 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 51,4, 2,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,44 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,08 – 3,94 (m,	576,1

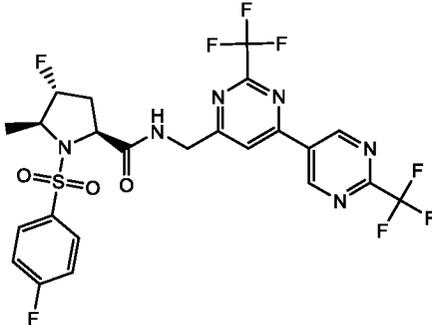
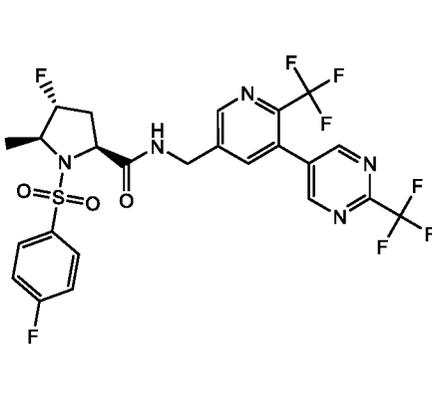
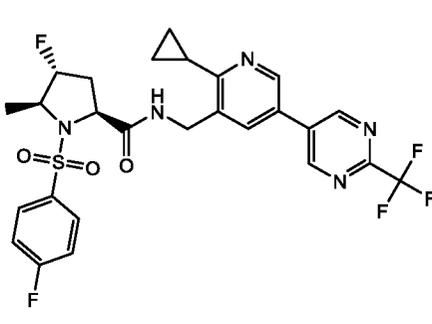
				1H), 2,45 – 2,10 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	
92.		(2S,4R,5S)-1-(3,4-дихлорфенил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00869	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,59 (s, 2H), 9,11 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 2H), 8,00 – 7,86 (m, 2H), 4,93 (dd, J = 51,3, 2,8 Гц, 1H), 4,55 (ddd, J = 55,8, 16,9, 5,8 Гц, 2H), 4,30 (dd, J = 10,0, 7,1 Гц, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 2,48 – 2,10 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	610,0
93.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00538	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,71 – 8,51 (m, 2H), 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 2H), 7,62 – 7,38 (m, 2H), 5,02 – 4,79 (m, 1H), 4,69 – 4,34 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,06 – 3,85 (m, 1H), 2,45 – 2,02 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	565,1
94.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-пиперидил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00552		629,2
95.		(2S,4R,5S)-1-(бензофуран-2-ил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00149	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (s, 2H), 9,04 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,55	582,1

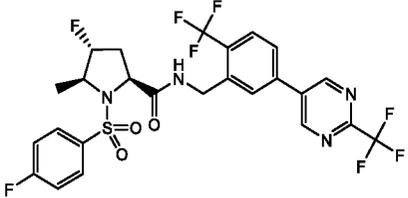
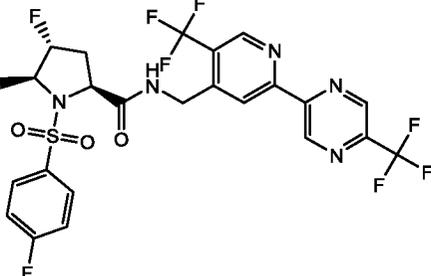
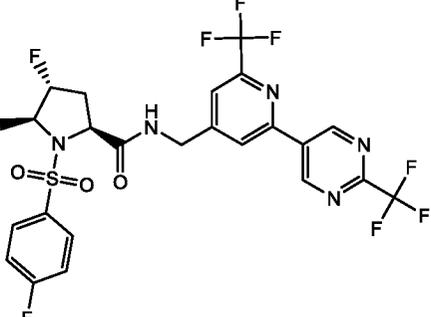
				(ddd, J = 8,6, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 7,5, 0,9 Гц, 1H), 5,09 – 4,78 (m, 1H), 4,64 – 4,39 (m, 3H), 4,10 (dt, J = 21,2, 6,9 Гц, 1H), 2,47 – 2,10 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	
96.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-4-[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]-2-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,02250	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,94 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (dq, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 5,00 – 4,75 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 10,0, 7,2 Гц, 1H), 3,96 (dtd, J = 23,1, 7,5, 6,0 Гц, 1H), 2,40 – 2,02 (m, 2H).	565,1
97.		(2S,4R,5S)-N-[[2,3-дифтор-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00606	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,38 (s, 2H), 8,94 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,11 – 7,92 (m, 3H), 7,78 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 5,00 – 4,73 (m, 1H), 4,68 – 4,37 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 3,92 (ddd, J = 21,6, 8,0, 6,5 Гц, 1H), 2,45 – 2,00 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	577,1
98.		(2S,4R,5S)-1-(бензоthiophен-2-илсульфонил)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00561	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 9,04 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,13 (dq, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 8,05 (dt, J = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,68 – 7,44 (m, 2H), 4,93 (d, J = 53,5 Гц, 1H), 4,56 (qd, J = 16,9, 5,9 Гц, 2H), 4,39 (dd, J = 10,2, 7,1	598,1

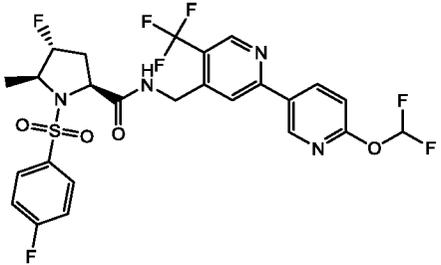
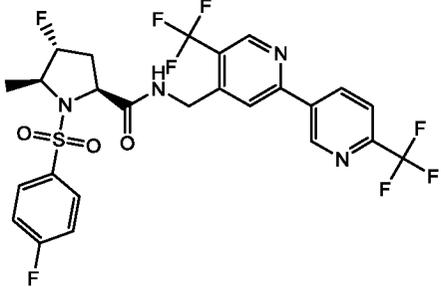
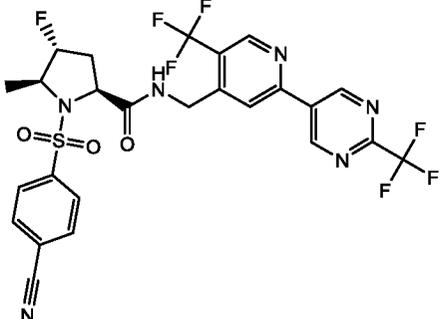
				Гц, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 1H), 2,48 – 2,14 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	
99.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(5-фторбензоthiophen-2-ил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	0,00967	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (s, 2H), 9,04 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,29 – 8,10 (m, 3H), 7,86 (dd, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (td, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 4,55 (qd, J = 16,8, 5,8 Гц, 2H), 4,39 (dd, J = 10,2, 7,1 Гц, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 2,48 – 2,12 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	616,1
100.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-метил-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,01270	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,63 (s, 2H), 8,95 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,66 – 8,52 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,57 – 7,37 (m, 2H), 4,90 (dd, J = 51,4, 2,9 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J = 66,2, 16,9, 5,8 Гц, 2H), 4,27 (dd, J = 10,1, 7,1 Гц, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 1H), 2,37 (s, 5H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	556,2
101.		(2S,4R,5S)-1-[(5-хлор-2-thienyl)сульфонил]-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	5,45E-04	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (s, 2H), 9,01 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 51,2, 2,9 Гц, 1H), 4,66 – 4,39 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 10,2, 7,0 Гц, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 1H), 2,50 – 2,12 (m, 2H).	582,0

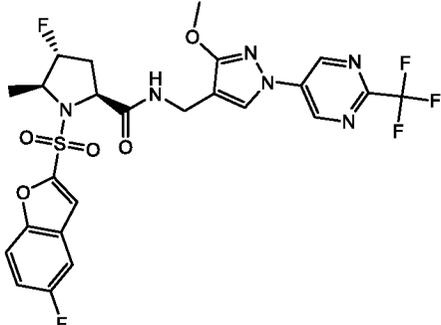
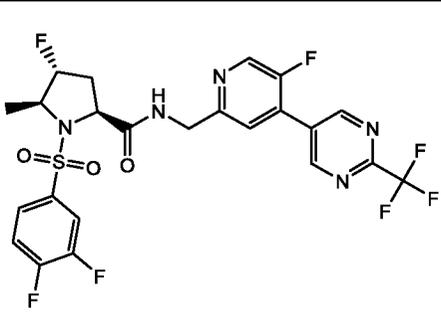
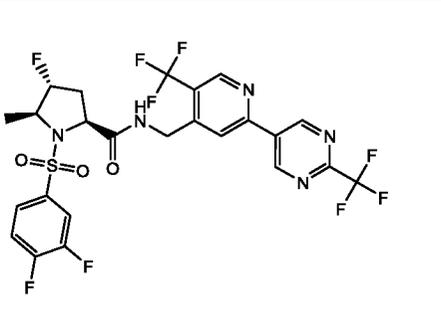
102.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00407	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,70 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 6,93 (t, J = 54 Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,81 - 4,67 (d, J = 52 Гц, 1H), 4,58 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	592,1
103.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	7,77E-04	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,70 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,75 (d, J = 51,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	610
104.		(2S,4R,5S)-N-[[3-циано-2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	6,82E-04	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,60 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 4,73 (d, J = 51 Гц, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,37 - 2,12 (m, 1H), 1,41- 1,30 (m, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 4H).	607

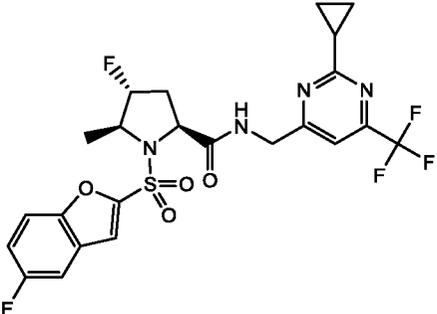
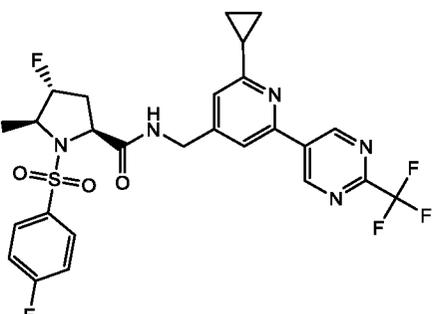
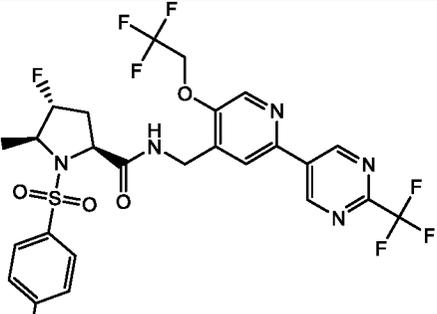
105.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	8,75E-04	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,64 (s, 2H), 9,10 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,89 (q, J = 1,4 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 4,91 (d, J = 53,6 Гц, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 2,45 - 2,10 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	626
106.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметокси)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00220	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,20 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 24, 7,2 Гц, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 2H), 4,26 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	626,1
107.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00974	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d6) δ 9,17 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,06 - 9,03 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,94 - 4,80 (m, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 2,51 - 2,11 (m, 1H), 1,17 (d, J = 3,2 Гц, 3H).	610

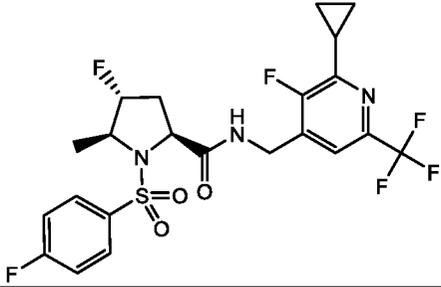
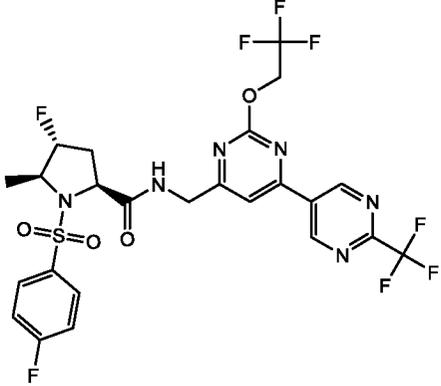
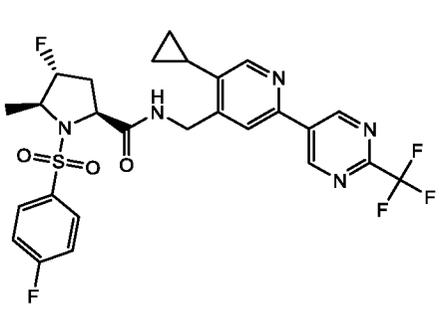
108.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00200	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 9,26 - 9,22 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 4,86 (d, J = 54 Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 2,49 - 2,17 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6 Гц, 3H).</p>	611,2
109.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[6-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,01688	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (s, 4H), 8,83 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 7,92 - 7,79 (m, 6H), 7,43 (s, 3H), 7,25 (t, J = 8,4 Гц, 4H), 4,96 (dd, J = 16,1, 7,5 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 16,1, 4,7 Гц, 2H), 4,21 (dd, J = 9,6, 8,1 Гц, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 2,63 - 2,47 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,34 (d, J = 7,0 Гц, 6H).</p>	610
110.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01056	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 - 7,84(m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 5H), 1,26 - 1,10 (m, 2H).</p>	582

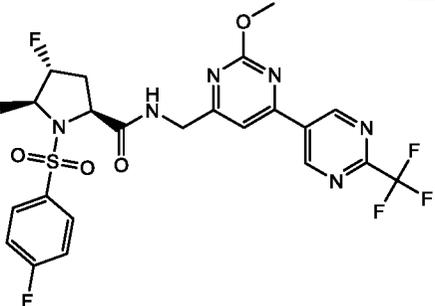
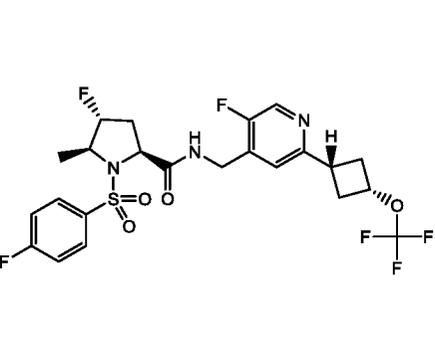
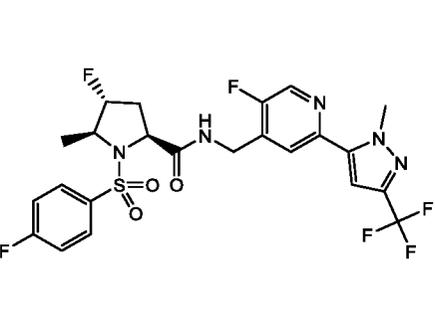
111.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00175	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d6) δ 9,44 (s, 2H), 9,01 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 4H), 7,46 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	609,2
112.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00194	1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 9,81 (s, 1H), 8,99 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 8,70 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 4,92 - 4,69 (m, 3H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 2,59 - 2,37 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	610
113.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00447	1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 9,63 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 4,73 (d, J = 53,7 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,18 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	610

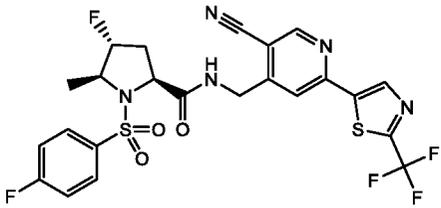
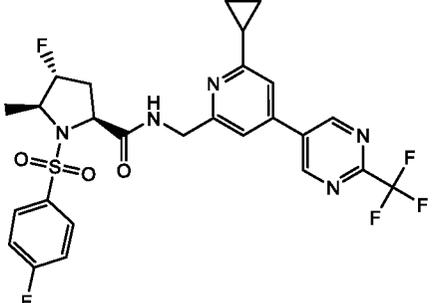
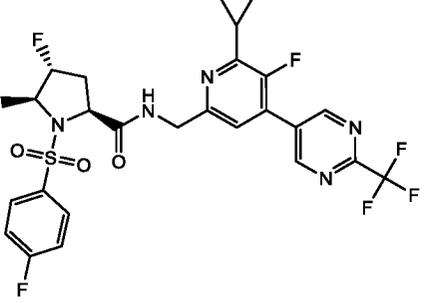
114.		(2S,4R,5S)-N-[[2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]-5-(трифторметил)-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00357	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 4,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,61 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 4,32 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,15 (dq, J = 21,4, 7,1 Гц, 1H), 2,60 (td, J = 17,5, 16,7, 7,4 Гц, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	607
115.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00134	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,52 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 - 8,71 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 4,4, 2,5 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,74 (d, J = 53,7 Гц, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,31 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,19 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	609
116.		(2S,4R,5S)-1-(4-цианофенил)сульфонил-4-фтор-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00575	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,69 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,76 (d, J = 50,8 Гц, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	617

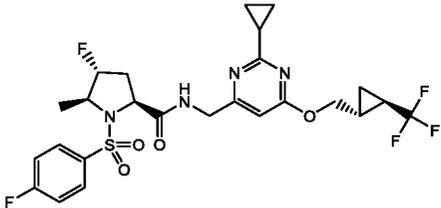
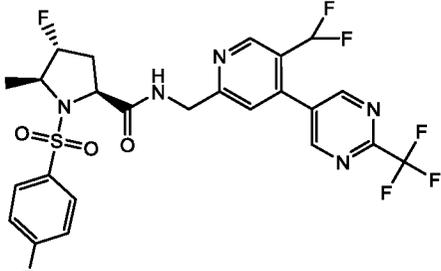
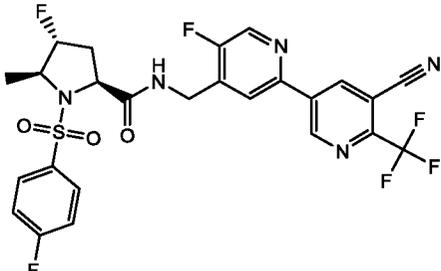
117.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-метокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиразол-4-ил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00109	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 4,82 - 4,47 (m, 3H), 4,30 - 4,23 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,66 - 2,26 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,1 Гц, 3H).</p>	601,1
118.		(2S,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенил)сульфонил-4-фтор-N-[[5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00229	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 15, 5 Гц, 1H), 4,83 - 4,65 (m, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Гц, 3H).</p>	578,2
119.		(2S,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенил)сульфонил-4-фтор-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	8,36E-04	<p>1H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,68 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,48 - 7,28 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 17,8, 7,9 Гц, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 3H).</p>	628,1

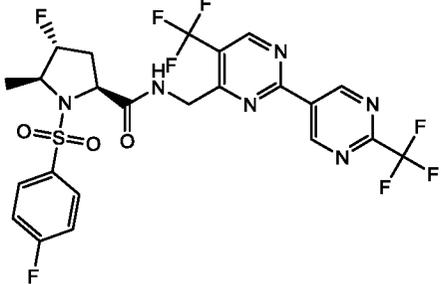
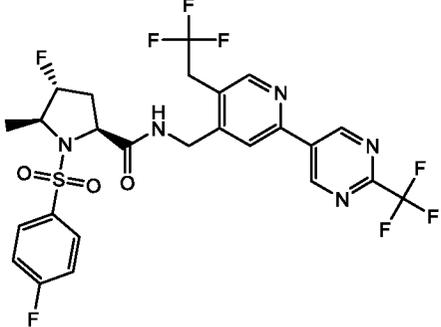
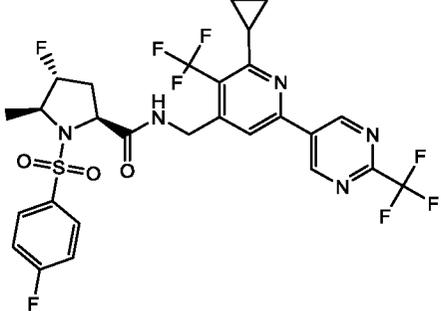
120.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00152	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,17 (m, 4H), 4,73 - 4,56 (m, 3H), 4,39 - 4,24 (m, 1H), 2,68 - 2,30 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 - 1,12 (m, 4H).</p>	543,1
121.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00145	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (s, 2H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 3H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 4,73 (d, J = 54,4 Гц, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 4H).</p>	582
122.		<p>(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(2,2,2-трифторэтокси)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,00551	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 2H), 8,98 - 9,00 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 5,09 - 5,15 (m, 2H), 4,90 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 4,31 - 4,37 (m, 1H), 4,22 - 4,26 (m, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 2,15 - 2,38 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,2 Гц, 3H).</p>	640,1

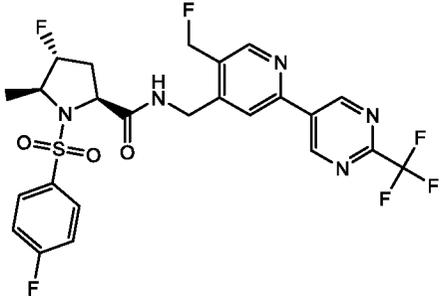
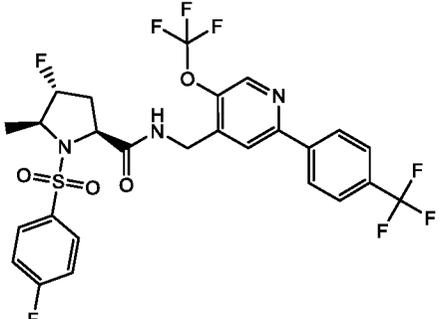
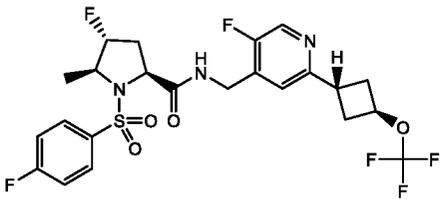
123.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-3-фтор-6-(трифторметил)-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01078	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 4,80 - 4,58 (m, 3H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 2,57 - 2,30 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,27 - 1,08 (m, 4H)	522
124.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-(2,2,2-трифторэтокси)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00230	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,66 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 2H), 7,47 - 7,48 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 4,93 - 5,06 (m, 3H), 4,75 (d, $J = 51,2$ Гц, 1H), 4,42 - 4,47 (m, 1H), 4,29 - 4,34 (m, 1H), 4,06 - 4,13 (m, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).	641,2
125.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циклопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,0049	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 9,62 (s, 2H), 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 3H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 4,99 - 4,68 (m, 2H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 2,51 - 1,97 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	582,1

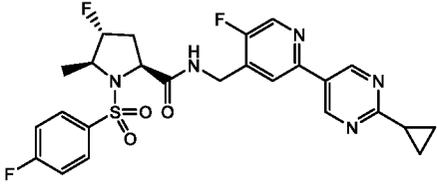
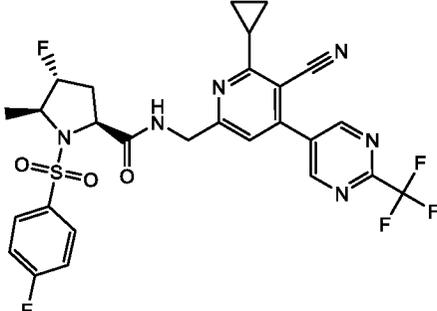
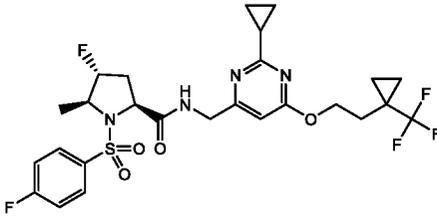
126.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[2-метокси-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01279	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,67 (s, 2H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 4,96 - 5,02 (m, 1H), 4,68 - 4,82 (m, 1H), 4,29 - 4,34 (m, 1H), 4,42 - 4,47 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,06 - 4,14 (m, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,21 - 2,39 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	573,1
127.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00427	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,90 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 4,95 - 4,85 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 16,8, 6,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 16,8, 5,5 Гц, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 2,73 - 2,71 (m, 2H), 2,51 - 2,33 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	552
128.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-[[5-фтор-2-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01824	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,81 - 4,80 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).	562

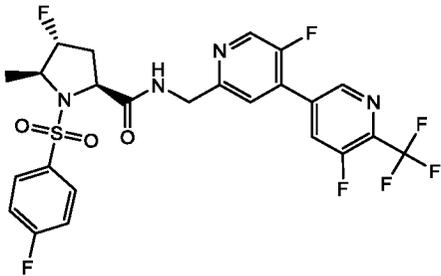
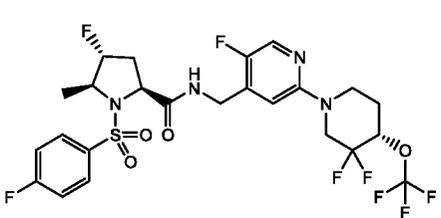
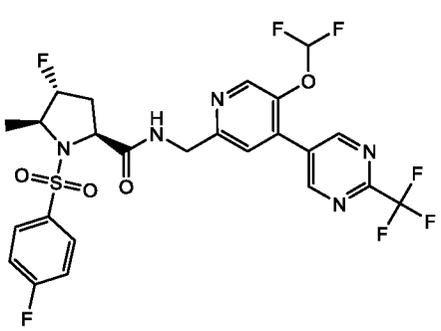
129.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циано-2-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00414	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (d, $J = 51,2$ Гц, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).	572
130.		(2S,4R,5S)-N-[[6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00382	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,18 (m, 2H), 7,94 - 7,90 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 4,88 - 4,57 (m, 3H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,88 - 4,57 (m, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 1,42 - 1,41 (m, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H).	582
131.		(2S,4R,5S)-N-[[6-циклопропил-5-фтор-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00404	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,21 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 4,90 - 4,64 (m, 3H), 4,17 - 4,02 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,46 - 2,25 (m, 1H), 1,61 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,56 (m, 1H), 1,42 - 1,40 (m, 3H), 1,30 - 1,28 (m, 2H).	600

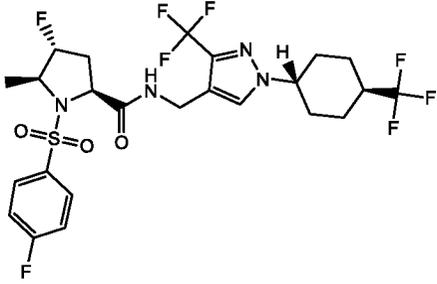
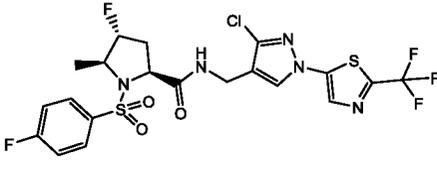
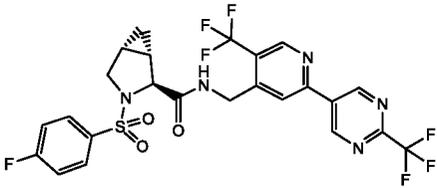
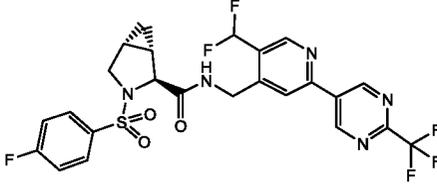
132.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-[[[(1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,01523	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 - 7,91 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,79 - 4,65 (d, J = 51,6 Гц, 1H), 4,50 - 4,49 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,31 - 4,16 (m, 4H), 2,50 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,41 - 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 5H), 0,92 - 0,88 (m, 1H).</p>	575
133.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[5-(дифторметил)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,03054	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO- d<sub>6</sub>): δ 9,15 (s, 2H), 9,03 - 9,00 (m, 1H), 8,95 - 8,93 (m, 1H), 7,96 - 7,95 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 1,19 - 1,17 (m, 3H).</p>	592,1
134.		<p>(2S,4R,5S)-N-[[2-[5-циано-6-(трифторметил)-3-пиридил]-5-фтор-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид</p>	0,03256	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 17,4, 4,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Гц, 3H).</p>	584,2

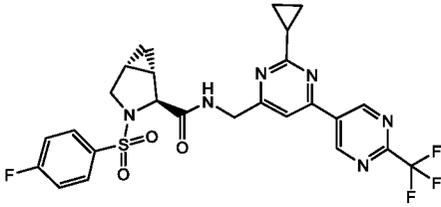
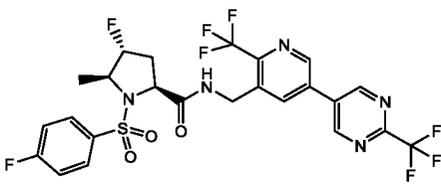
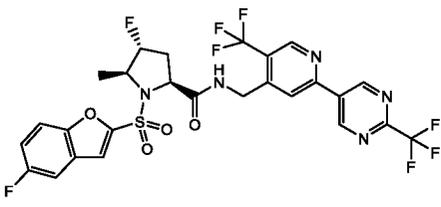
135.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,01933	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10,02 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 8,34 - 8,32(m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 5,11 - 5,02(m, 1H), 4,88 - 4,64 (m, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 2,55 - 2,34 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	611,2
136.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00811	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 9,65 (s, 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 4,85 (d, J = 51,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,51 (m, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 3H), 2,50 - 2,08 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Гц, 3H).	624,0
137.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	7,00E-04	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,62 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 18,2, 7,6 Гц, 1H), 4,84 - 4,65 (m, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 5H), 1,16 (dt, J = 8,0, 3,3 Гц, 2H).	650

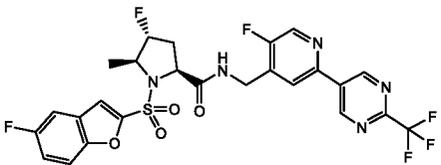
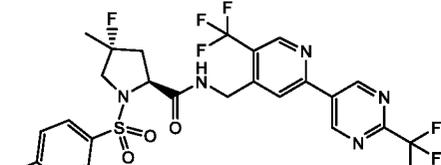
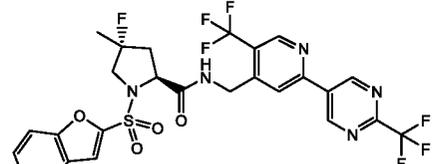
138.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-[[5-(фторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01165	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,69 - 9,61 (m, 2H), 8,73 - 8,72 (m, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 5,74 - 5,52 (m, 2H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,81 - 4,80 (m, 1H), 4,68 - 4,67 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,40 - 1,38 (s, 3H).</p>	574
139.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметокси)-2-[4-(трифторметил)фенил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00277	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (m, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 3H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 4,78 - 4,66 (m, 2H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H).</p>	624,1
140.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[3-(трифторметокси)циклобутил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00356	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 5,15 - 5,12 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (d, J = 54 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 16,8, 6,2 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 16,7, 5,6 Гц, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 2,66 - 2,33 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).</p>	552

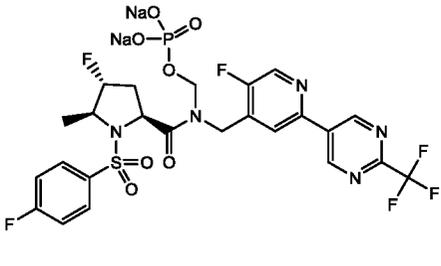
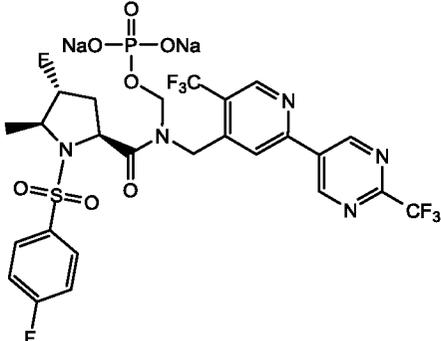
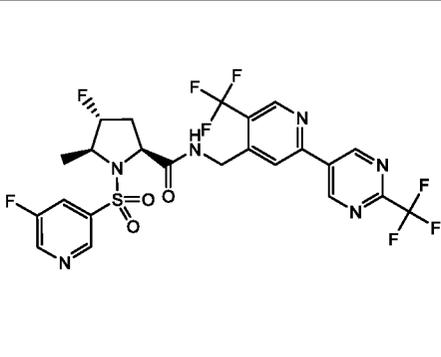
141.		(2S,4R,5S)-N-[[2-(2-фтор-4-пиридил)метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,02042	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d <sub>6</sub> ) δ 9,21 (s, 2H), 9,03 -9,02 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,51 -7,49 (m, 2H), 4,89 (d, J = 54 Гц, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 2,50 - 2,11 (m, 3H), 1,22 - 1,19 (m, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 4H).	532
142.		(2S,4R,5S)-N-[[5-циано-6-циклопропил-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01203	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,20 (s, 2H), 7,90 - 7,86(m, 2H), 7,68 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,74 (d, J = 52,3 Гц, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 2,68 - 2,25 (m, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 7H).	607
143.		(2S,4R,5S)-N-[[2-циклопропил-6-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиримидин-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,02240	<sup>1</sup> H ЯМР(300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,93 (s, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,70 (d, J = 54 Гц, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 4H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 2,44 - 2,40 (m, 3H), 2,02 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,83 - 1,00 (m, 6H), 0,70 (s, 2H).	589

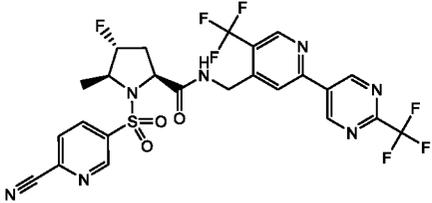
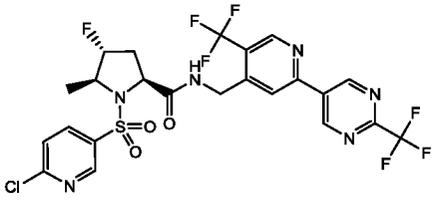
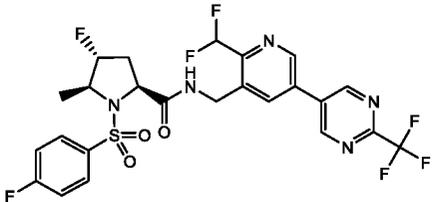
144.		(2S,4R,5S)-4-фтор-N-[[5-фтор-4-[5-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридил]-2-пиридил]метил]-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,01702	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,89 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, J = 10Гц, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,82 - 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,50 - 2,3 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	577
145.		(2S,4R,5S)-N-[[2-[(4S)-3,3-дифтор-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-5-фтор-4-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00836	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,90 - 4,67 (m, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 4,16 - 3,83 (m, 3H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	617
146.		(2S,4R,5S)-N-[[5-(дифторметокси)-4-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,03495	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,16 (s, 4H), 8,67 (s, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 4H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,00 (dd, J = 16,6, 7,0 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 3H), 4,23 (dd, J = 9,7, 7,9 Гц, 2H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 2,65 - 2,21 (m, 4H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 6H).	608,1

147.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[3-(трифторметил)-1-[4-(трифторметил)циклогексил]пирозол-4-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,02453	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 - 7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 2,43 - 2,40 (m, 3H), 2,24 - 2,21 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 4H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H).</p>	603,2
148.		(4R,5S)-N-[[3-хлор-1-[2-(трифторметил)тиазол-5-ил]пирозол-4-ил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00764	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,41 (q, J = 0,9 Гц, 1H), 8,10 - 7,88 (m, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 2H), 4,87 (dd, J = 51,5, 2,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,78 (m, 1H), 2,39 - 2,03 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 3H).</p>	570
149.		(1S,2S,5R)-3-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид	0,000756	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (s, 2H), 9,24 - 9,09 (m, 1H), 9,04 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 - 7,75 (m, 2H), 7,62 - 7,21 (m, 2H), 4,81 - 4,42 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,90 - 3,69 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 1,76 - 1,42 (m, 2H), 0,70 - 0,43 (m, 1H), -0,91 (q, J = 4,5 Гц, 1H).</p>	590,1
150.		(1R,4S,5S)-N-[[5-(дифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-3-(4-фторфенил)сульфонил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-4-карбоксамид	0,00572	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 2H), 8,95 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,06 - 7,83 (m, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 3H), 4,81 - 4,47 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,78 (dd, J = 10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 1,76 - 1,32 (m, 2H),</p>	572,1

				0,69 – 0,33 (m, 1H), -0,90 (q, J = 4,4 Гц, 1H).	
151.		(1S,2S,5R)-N-[[2-циклопропил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пиримидин-4-ил]метил]-3-(4-фторфенил)сульфонил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоксамид	0,0010	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,66 (s, 2H), 8,90 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,10 – 7,64 (m, 3H), 7,73 – 7,25 (m, 2H), 4,66 – 4,33 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,90 – 3,59 (m, 1H), 3,65 – 3,37 (m, 1H), 2,32 (tt, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 1,78 – 1,32 (m, 2H), 1,32 – 0,95 (m, 4H), 0,80 – 0,34 (m, 1H), -0,85 (q, J = 4,4 Гц, 1H).	563,1
152.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-N-[[2-(трифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00303	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (s, 2H), 9,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,07 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,89 (dd, J = 51,4, 2,7 Гц, 1H), 4,72 (dd, J = 16,7, 6,0 Гц, 1H), 4,57 (dd, J = 16,5, 5,4 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 10,2, 7,1 Гц, 1H), 3,94 (dq, J = 21,4, 6,8 Гц, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,34 – 2,09 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	610,1
153.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	2,29E-04	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,68 (s, 2H), 9,19 – 9,11 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (td, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,09 – 4,84 (m, 1H), 4,64 (qd, J = 17,4, 5,7 Гц, 2H), 4,50 (dd, J = 10,2, 7,2 Гц, 1H), 4,13 (dq, J = 21,3, 6,9 Гц,	650,1

				1H), 2,47 – 2,17 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	
154.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[5-фтор-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	8,90E-04	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,59 (s, 2H), 9,05 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 4,95 (dd, J = 51,4, 2,7 Гц, 1H), 4,63 – 4,41 (m, 3H), 4,19 – 4,04 (m, 1H), 2,47 – 2,14 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	600,1
155.		(2S,4R)-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-4-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00424	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,69 (s, 2H), 9,16 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,27 (dd, J = 10,2, 7,0 Гц, 1H), 3,76 – 3,48 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,38 (d, J = 20,6 Гц, 3H).	610,1
156.		(2S,4R)-4-фтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-4-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00193	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,68 (s, 2H), 9,19 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 4,73 – 4,48 (m, 3H), 3,85 – 3,63 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 1H), 1,40 (d, J = 20,9 Гц, 3H).	650,1

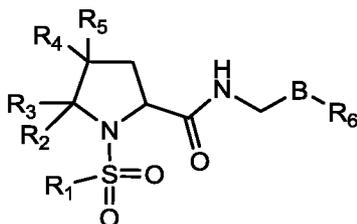
157.		натрия ((2S,4R,5S)-4-фтор-N-((5-фтор-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамидо)метилфосфат	1,2	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9,63 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 5,0 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,77 (dd, J = 10,7, 8,1 Гц, 1Гц), 5,29 - 5,15 (m, 3H), 5,19 - 4,78 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	670
158.		натрия ((2S,4R,5S)-4-фтор-1-((4-фторфенил)сульфонил)-5-метил-N-((5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамидо)метил фосфат	14000	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9,73 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 11,1, 6,6 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,29 - 5,16 (m, 2H), 4,98 - 4,75 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Гц, 3H).	720
159.		(2S,4R,5S)-4-фтор-1-[(5-фтор-3-пиридил)сульфонил]-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00231	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,68 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,87 - 4,73 (d, J = 50,8 Гц, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	611

160.		(2S,4R,5S)-1-[(6-циано-3-пиридил)сульфонил]-4-фтор-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00727	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,67 (s, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 - 8,32(m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,88 - 4,75 (d, J = 50,8 Гц, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	618
161.		(2S,4R,5S)-1-[(6-хлор-3-пиридил)сульфонил]-4-фтор-5-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-4-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид	0,00196	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,68 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 - 8,10 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,18 - 5,14 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (d, J = 50,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Гц, 3H).	627
162.		(2S,4R,5S)-N-[[2-(дифторметил)-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]метил]-4-фтор-1-(4-фторфенил)сульфонил-5-метил-пирролидин-2-карбоксамид	0,00234	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,25 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,31 - 7,21(m, 3H), 6,82 (t, J = 54,3 Гц, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 2H), 4,27 - 4,11 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,37 - 2,13 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	592

[01517] Следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными воплощениями изобретения, описанными выше, поскольку в конкретных воплощениях могут быть сделаны вариации, и они по-прежнему попадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Все документы, приведенные или упомянутые в данном документе, явно включены посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



5 I,

где:

B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

10 B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

20 B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

25 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

30 R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил; где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, возможно, замещен O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют (C<sub>3</sub>)циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или  
 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они  
 присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

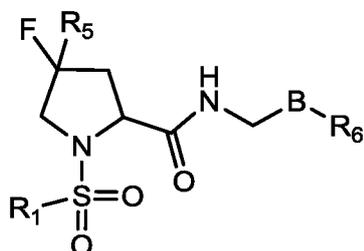
$R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный  
 5 гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил,  
 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно,  
 замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих:  
 галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  
 $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

10  $R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  
 $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-  
 членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен  
 одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  
 15 CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-$   
 $C_6)$ галогеналкил;

или его соль.

## 2. Соединение формулы VI:



20

VI,

где:

$B$  представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным  
 25 или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди  
 следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный  
 гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой,  
 независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  
 30  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  
 $(C_3-C_7)$ гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-$   
 $C_7)$ циклоалкильной или  $(C_3-C_7)$ гетероциклической групп является незамещенной или  
 замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих:  
 галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

5  $R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

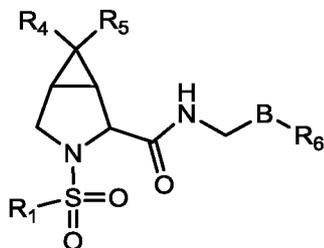
$R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих:  
10 галоген,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;  
или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

$R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-$   
15  $C_6)$ алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;  
или его соль.

20

3. Соединение формулы VII:



VII,

где:

25

B представляет собой  $B^2$  или  $B^3$ ;

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и  $(C_3-C_7)$ гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной,  $(C_3-$   
30  $C_7)$ циклоалкильной или  $(C_3-C_7)$ гетероциклической групп является незамещенной или

замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбраны среди следующих: H, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

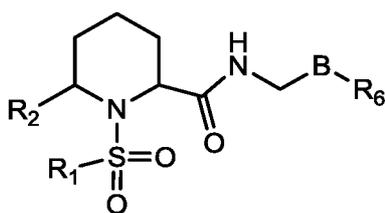
R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил; или

R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

#### 4. Соединение формулы VIII:



25

VIII,

где:

B представляет собой B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

B<sup>2</sup> представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

B<sup>3</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и

35

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклил; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильной или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклической групп является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

5 R<sup>1</sup> представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

10 R<sup>6</sup> представляет собой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл R<sup>6</sup>, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

15 или

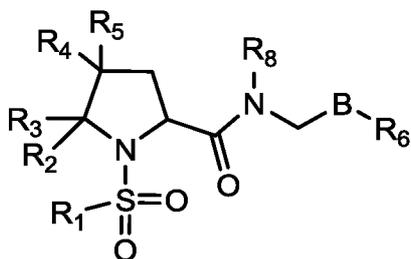
R<sup>6</sup> представляет собой O-CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

или его соль.

25

5. Соединение формулы IX:



IX,

где:

30 B представляет собой B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> или B<sup>3</sup>;

B<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота в кольце, где каждый 5-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил;

$B^2$  представляет собой фенил, где каждый фенил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

5  $B^3$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый 6-членный гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил,  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил, 5- или 6-членный гетероарил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил и 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл; и где любая из 5- или 6-членной гетероарильной, 10  $(C_3-C_7)$ циклоалкильной или 4-, 5-, 6- или 7-членной гетероциклической группы является незамещенной или замещена одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

15  $R^1$  представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил или гетероарил является незамещенным или замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил или  $(C_3-C_7)$ циклоалкил; где  $(C_1-C_6)$ алкил, возможно, замещен  $O(C_1-C_6)$ алкилом;

20  $R^3$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

$R^4$  представляет собой H, F или CN;

$R^5$  представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил; или

25 один из  $R^2$  и  $R^3$  и один из  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют  $(C_3)$ циклоалкил;

30  $R^6$  представляет собой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где любой фенил,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл  $R^6$ , возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил или  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил; или

$R^6$  представляет собой  $O-CH_2-R^7$ ;

35  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 6-членный гетероарил, возможно, замещен одной или более чем одной группой, независимо выбранной среди следующих: галоген, CN,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $O(C_1-C_6)$ алкил и  $O(C_1-C_6)$ галогеналкил;

$R^8$  представляет собой  $CH_2OPO_3Na_2$ ;  $C(=O)OCH_2OPO_3Na_2$ ;  
 $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)OH$ ; или  $C(=O)OCH_2OC(=O)CHCHC(=O)ONa$ ;  
или его соль.

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
201991616

Дата подачи: 12 февраля 2016 (12.02.2016)		Дата испрашиваемого приоритета: 15 февраля 2015 (15.02.2015)	
Название изобретения: 1-(ГЕТ)АРИЛСУЛЬФОНИЛ-(ПИРРОЛИДИН ИЛИ ПИПЕРИДИН)-2-КАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ TRPA1			
Заявитель: Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ			
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) <input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:			
МПК: <i>см. приложение</i>		СПК: <i>см. приложение</i>	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) C07D 403/12, 401/14, 403/14, 405/14, 409/14, 417/12, 417/14, A61K 31/4025, 31/402, 31/4545, A61P 29/00, 11/06, 11/14, C07F 9/6512			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
X	WO 2010/141805 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 09.12.2010		1-5
X	WO 2012/152983 A1 (ORION CORPORATION) 15.11.2012		1-5
X	EP 2805718 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 26.11.2014		1-5
X	WO 2014/098098 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 26.06.2014		1-5
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В			
<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении			
* Особые категории ссылочных документов:			
"А" документ, определяющий общий уровень техники		"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке		"L" документ, приведенный в других целях	
Дата действительного завершения патентного поиска:		03 декабря 2019 (03.12.2019)	
Наименование и адрес Международного поискового органа:		Уполномоченное лицо :	
Федеральный институт промышленной собственности		Т.Ф. Владимирова	
РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Телефон № (499) 240-25-91	

## ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:

201991616

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:	<i>C07D 403/12</i>	<i>(2006.01)</i>	СПК:	<i>C07D 403/12</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 401/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 401/14</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 403/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 403/14</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 405/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 405/14</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 409/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 409/14</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 417/12</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 417/12</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>C07D 417/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>C07D 417/14</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>A61K 31/4025</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61K 31/4025</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>A61K 31/4545</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61K 31/4545</i>	<i>(2013-01)</i>
	<i>A61P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61P 29/00</i>	<i>(2018-01)</i>
	<i>A61P 11/06</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61P 11/06</i>	<i>(2018-01)</i>
	<i>A61P11/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A61P 11/14</i>	<i>(2018-01)</i>
				<i>C07F 9/6512</i>	<i>(2013-01)</i>