

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390068 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.23(22) Дата подачи заявки
2021.06.15

(51) Int. Cl. C07D 233/32 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) 2-ОКСОИМИДАЗОЛИДИН-5-КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ $\text{Na}_v1.8$

(31) 63/040,461

(32) 2020.06.17

(33) US

(86) PCT/US2021/037303

(87) WO 2021/257490 2021.12.23

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

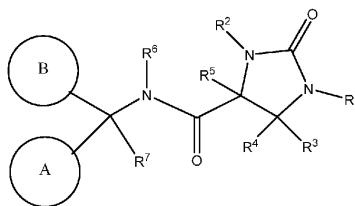
(72) Изобретатель:

Арасаппан Ашок, Белл Айан М.,
Бангард Кристофер Джеймс, Берги
Кристофер С., Кокс Джейсон М.,
Келли Майкл Дж. III, Лейтон
Марк Э., Лю Хун, Лю Цзянь, Перкинс
Джеймс Дж., Шах Акшай А., Ванхейст
Майкл Дэвид, Ву Чжэ (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Новые соединения структурной формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности каналов $\text{Na}_v1.8$, и они могут быть пригодными для лечения, предупреждения, управления течением, смягчения, контроля и подавления заболеваний, опосредуемых активностью каналов $\text{Na}_v1.8$. Соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными для лечения, предупреждения или управления течением болевых нарушений, кашлевых нарушений, острых зудящих нарушений и хронических зудящих нарушений.



A1

202390068

202390068

A1

**2-ОКСОИМИДАЗОЛИДИН-5-КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
NAV1.8****УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Потенциалзависимые натриевые каналы (VGSC) опосредуют селективный приток ионов натрия в возбудимых клетках и играют центральную роль в инициации и распространении потенциалов действия (Yu et al., *Genome Biology* 4:207 (2003)). Потенциалзависимые натриевые каналы широко распространены в центральной и периферической нервной системе, где они играют центральную роль в инициации и распространении потенциалов действия, а также в скелетных и сердечной мышцах, где потенциал действия запускает сокращение клеток (Goldin et al., *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Apr 30; 868:38-50). Изменения функции VGSC или их экспрессии могут оказывать значительное влияние на нормальную возбудимость клеток (Huang et al., *J Neurosci.* 2013 Aug 28; 33 (35):14087-97; Emery et al., *J Neurosci.* 2015 May 20; 35(20):7674-81; Kist et al., *PLoS One.* 2016 Sep 6;11(9):e0161789; и Schreiber et al., *World J Diabetes.* 2015 Apr 15;6(3):432-44).

Потенциалзависимые натриевые каналы представляют собой мультимерные комплексы, характеризующиеся одной α -субъединицей, которая образует проводящую ионы водную пору, и по меньшей мере одной β -субъединицей, которая модифицирует кинетику и зависимость от потенциала воротного механизма канала. В потенциалзависимых натриевых каналах млекопитающих было идентифицировано и охарактеризовано девять различных α -субъединиц, включая $Na_v1.8$, также известный как SNS, PN3 или $Na_v1.8$ (Goldin et al., *Neuron.* 2000 Nov; 28 (2):365-8).

Экспрессия натриевых каналов может быть тканеспецифической. Потенциалзависимые натриевые ионные каналы $Na_v1.8$ экспрессируются в основном в чувствительных нейронах, которые отвечают за передачу информации с периферии (например, кожа, мышцы и суставы) в центральную нервную систему через спинной мозг. Натриевые каналы являются неотъемлемой частью этого процесса, поскольку активность натриевых каналов необходима для инициации и распространения потенциалов действия, запускаемых вредоносными стимулами (термические, механические и химические), активирующими периферические ноцирецепторы (Catterall et al., *Nat Chem Biol.* 2017 Apr 13;13(5):455-463). Увеличение уровня белка VGSC на клеточной поверхности или изменение активности каналов VGSC может приводить к заболеваниям, таким как мигрень, нейродегенерация после ишемии, эпилепсия и хронические невропатические и воспалительные болевые состояния. Мутации с приобретением функции в $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ и $Na_v1.9$ проявляются различными болевыми синдромами, где у пациентов возникает спонтанная боль без внешнего стимула (Bennett et al., *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):587-99; Huang et al., *J Neurosci.* 2013 Aug 28; 33(35):14087-97; Kist et al., *PLoS One.* 2016 Sep 6;11(9): e0161789; Emery et al., *J Neurosci.* 2015 May 20;35(20):7674-81; и Schreiber et al.,

World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3):432-44).

Полагают, что потенциалзависимые натриевые ионные каналы $Na_v1.8$ играют роль в различных заболеваниях, включая невропатическую боль, хронический зуд и ощущение воспалительной боли (Belkouch et al., J Neuroinflammation. 2014 Mar 7; 11:45; Coward et al., Pain. 2000 Mar; 85(1-2):41-50; Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11; 467(2-3): 249-52; Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec; 64(6): 644-53; Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May; 172(10): 2654-70; Liu et al., Neuron. 2010 Nov 4; 68(3): 543-56; и Zhao et al., J Clin Invest. 2013).

Большие фрагменты потенциалзависимых натриевых ионных каналов являются консервативными среди различных подтипов, таким образом, существует возможность возникновения серьезных побочных эффектов при применении терапевтических средств, которые не демонстрируют селективность в отношении подтипов. Таким образом, для терапевтических средств, пригодных для применения для нацеливания на ноцицепцию, кашель или связанные с зудом нарушения, требуется специфичность их действия, например, различие между действием на натриевые ионные каналы $Na_v1.5$, предположительно важные для регуляции сердечной функции, и действием на натриевые ионные каналы $Na_v1.8$, предположительно являющиеся центральными в воспалительной ноцицепции или зуде и нарушениях, возникающих в результате нарушения функции и/или активации натриевых ионных каналов $Na_v1.8$.

Таким образом, полагают, что ингибиторы активности потенциалзависимых натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ могут быть пригодными для лечения или предупреждения заболеваний, нарушений или состояний, вовлекающих рецепторы $Na_v1.8$ и/или возникающих конкретно в результате дисфункции потенциалзависимых натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ (Han et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 May;85(5):499-505), включая, но не ограничиваясь ими, мигрень, нейродегенерацию после ишемии, эпилепсию, воспалительную боль, спонтанную боль, острую боль, предоперационную боль, периоперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, хронический зуд и зудящие нарушения.

Остается потребность в сильнодействующих ингибиторах активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ с селективной активностью в отношении натриевых ионных каналов $Na_v1.8$. В результате, соединения по настоящему изобретению являются пригодными для лечения и предупреждения заболеваний, нарушений и состояний, вовлекающих рецепторы $Na_v1.8$ и потенциалзависимые натриевые ионные каналы $Na_v1.8$.

Роль натриевых ионных каналов $Nav1.8$ обсуждается в: Bennett et al., Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2001, 12(2):447-459; Meissner et al., Br J Sports Med. 2018 May; 52(10):642-650; Legroux-Crespel et al., Neurology. 2016 Feb 2; 86(5):473-83; и Flaxman et al., Lancet, 380:2163-2196 (2012).

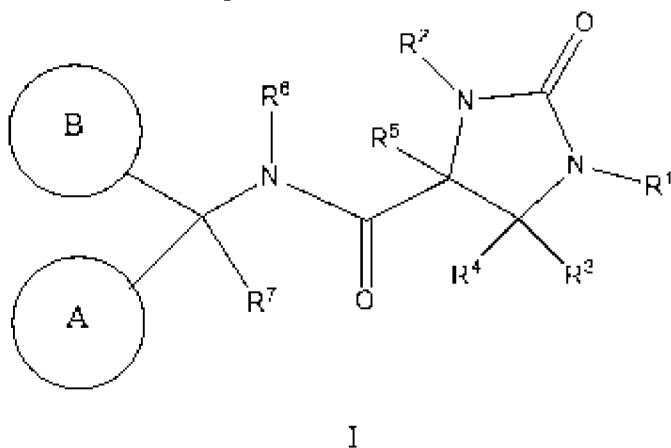
Соединения, пригодные для лечения состояний, связанных с натриевыми ионными каналами $Na_v1.8$, описаны в: ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650; BJP 2015, 172, 2654; PNAS 2007, 104, 8520; J. Med. Chem. 2008, 51, 407; JPET 2008, 324, 1204; и Neuropharmacology

2010, 59, 201.

Соединения $\text{Na}_v1.8$ также описаны в: WO 2009/049180, WO 2009/049181, WO 2009/049183, WO 2014/120808; WO 2014/120815; WO 2014/120820; WO 2015/010065; и WO 2015/089361; WO 2017/209322; US 8519137; US 9051270; US 9108903; US 9163042; US 9783501; WO 2020/092667; WO2019/014352; WO2018/213426; US 8629149 и WO2011/026240.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям структурной формулы I:



и их фармацевтически приемлемым солям. Соединения структурной формулы I и их варианты осуществления являются ингибиторами активности натриевых ионных каналов $\text{Na}_v1.8$ (или ингибиторами $\text{Na}_v1.8$), и они могут быть пригодными для лечения и предупреждения заболеваний, нарушений и состояний, опосредуемых активностью натриевых ионных каналов $\text{Na}_v1.8$, таких как ноцицепция, остеоартрит, периферическая невропатия, наследственная эритромелалгия, рассеянный склероз, астма, зуд, атопия, аллергический или контактный дерматит, почечная недостаточность, холестаз, прурит, острый зуд, хронический зуд, мигрень, нейродегенерация после ишемии, эпилепсия, боль, воспалительная боль, спонтанная боль, острая боль, острая боль вследствие переломов, повреждения скелетно-мышечной системы, панкреатита и почечной колики, периоперационная боль, послеоперационная боль, невропатическая боль, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, диабетическая невропатия, хроническая боль в нижних отделах спины, фантомная боль в конечностях, ишиалгия, боль, вызванная ожоговым повреждением 2° или 3°, оптический неврит, боль в результате злокачественной опухоли и химиотерапии, хроническая боль в области таза, болевые синдромы и комплексные регионарные болевые синдромы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состояние, заболевание или нарушение представляет собой болевое нарушение, острое болевое нарушение или хроническое болевое нарушение. В другом варианте осуществления настоящего изобретения состояние, заболевание или нарушение представляет собой острое болевое нарушение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый

носитель.

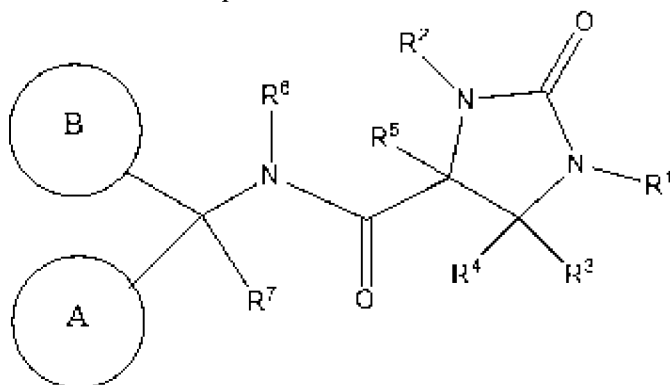
Настоящее изобретение также относится к способам лечения, управления течением, предупреждения, облегчения, смягчения, подавления или контроля нарушений, заболеваний и состояний, которые могут отвечать на ингибирование активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения соединений и фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства, пригодного для лечения заболеваний, нарушений и состояний, которые могут отвечать на ингибирование активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$.

Настоящее изобретение также относится к лечению или предупреждению этих заболеваний, нарушений и состояний путем введения соединений по настоящему изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого средства, которое может быть пригодным для лечения заболевания, нарушения и состояния. Кроме того, изобретение относится к способам получения соединений по настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям структурной формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемым солям, где один из A и B выбран из:

- 1) арила и
- 2) гетероарила,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , и другой из A и B выбран из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) C_{1-6} алкиларила,
- 4) $-C_{3-8}$ циклоалкиларила,
- 5) $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила,

- 6) -C₁₋₆алкилгетероарила,
- 7) -C₃₋₈циклоалкилгетероарила,
- 8) -C₂₋₈циклогетероалкилгетероарила,
- 9) -C₁₋₆алкил-О-арила,
- 10) -C₁₋₆алкил-О-гетероарила,
- 11) C₃₋₁₂циклоалкила,
- 12) C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 13) -C₁₋₆алкил-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 14) -C₁₋₆алкил-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 15) -C₁₋₆алкил-О-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 16) -C₁₋₆алкил-О-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 17) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,
- 18) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкенилом или C₄₋₆циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,
- 19) -C₀₋₆алкилгетероарила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂, и
- 20) -C₀₋₆алкилгетероарила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкенилом или C₄₋₆циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b;

R¹ выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) -C₁₋₆алкила,
- 3) -C₃₋₆алкенила,
- 4) -C₃₋₆алкинила,
- 5) -C₃₋₁₀циклоалкила,
- 6) -C₂₋₁₀циклогетероалкила,
- 7) -C₁₋₆алкил-О-C₁₋₆алкила-,
- 8) -(CH₂)_sC(O)R^j,
- 9) -(CH₂)_sC(O)NR^eR^j,
- 10) -(CH₂)_nNR^eC(O)R^j,
- 11) -(CH₂)_nNR^eC(O)OR^j,
- 12) -(CH₂)_nNR^eC(O)N(R^e)₂,
- 13) -(CH₂)_nNR^eC(O)NR^eR^j,

- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- 15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 16) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$, и
- 17) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{3-6}$ алкенила,
- 4) $-\text{C}_{3-6}$ алкинила,
- 5) $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-\text{C}_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 9) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,
- 12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 13) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- 15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 16) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ и
- 17) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила,
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,
- 5) $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-\text{C}_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 9) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 10) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 11) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,

- 12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и
- 17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f , и

где R^3 и R^4 , и атомы углерода, к которым они присоединены, могут образовывать C_{3-5} циклоалкильное кольцо;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{2-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{2-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и
- 17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

- 3) -C₃₋₆циклоалкила и
- 4) -C₂₋₆циклогетероалкила,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R⁷ выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) -C₁₋₆алкила,
- 3) -C₂₋₆алкенила и
- 4) -C₂₋₆алкинила,

где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) -CF₃,
- 2) -OCF₃,
- 3) -CHF₂,
- 4) -OCHF₂,
- 5) -CH₂CF₃,
- 6) -OCH₂CF₃,
- 7) -CF₂CH₃,
- 8) CN,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) -S(O)₂C₁₋₆алкила,
- 12) -C₁₋₆алкила,
- 13) -C₂₋₆алкенила,
- 14) -C₂₋₆алкинила,
- 15) -C₃₋₆циклоалкила,
- 16) -C₂₋₆циклогетероалкила,
- 17) арила,
- 18) гетероарила,
- 19) -C₁₋₆алкиларила,
- 20) -C₁₋₆алкилгетероарила,
- 21) -C₁₋₆алкил-C₃₋₆циклоалкила,
- 22) -C₁₋₆алкил-C₂₋₆циклогетероалкила,
- 23) -C₂₋₆алкенил-C₃₋₆циклоалкила,
- 24) -C₂₋₆алкенил-C₂₋₆циклогетероалкила,
- 25) -C₂₋₆алкениларила,
- 26) -C₂₋₆алкенилгетероарила,
- 27) -C₂₋₆алкинил-C₃₋₆циклоалкила,
- 28) -C₂₋₆алкинил-C₂₋₆циклогетероалкила,

- 29) $-\text{C}_{2-6}\text{алкиниларила}$,
- 30) $-\text{C}_{2-6}\text{алкинилгетероарила}$,
- 31) $-\text{ОН}$,
- 32) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,
- 33) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}\text{алкенила}$,
- 34) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}\text{алкинила}$,
- 35) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 36) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}\text{гетероциклоалкила}$,
- 37) $-(\text{CH}_2)_p-\text{О-арила}$,
- 38) $-(\text{CH}_2)_p-\text{О-гетероарила}$,
- 39) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил-}\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 40) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил-}\text{C}_{2-6}\text{гетероциклоалкила}$,
- 41) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиларила}$,
- 42) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилгетероарила}$,
- 43) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 44) $-\text{C}_{1-6}\text{алкил-}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 45) $-\text{N}(\text{R}^k)_2$ и
- 46) $-\text{NR}^k\text{R}^L$,

где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , ОН , $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-\text{CF}_3$,
- 2) $-\text{OCF}_3$,
- 3) $-\text{CHF}_2$,
- 4) $-\text{OCHF}_2$,
- 5) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
- 6) $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,
- 7) $-\text{CF}_2\text{CH}_3$,
- 8) CN ,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 12) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 13) $-\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$,
- 14) $-\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$,
- 15) $-\text{О-}\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 16) $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 17) $-\text{О-}\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 18) $-\text{C}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- 19) арила,

- 20) гетероарила,
- 21) $-C_{1-6}$ алкиларила,
- 22) $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 23) $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 24) $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 25) $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила,
- 26) $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 27) $-C_{2-6}$ алкениларила,
- 28) $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила,
- 29) $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила,
- 30) $-C_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 31) $-C_{2-6}$ алкиниларила,
- 32) $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила,
- 33) $-OH$,
- 34) $-(CH_2)_q-OC_{1-6}$ алкила,
- 35) $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ алкенила,
- 36) $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ алкинила,
- 37) $-(CH_2)_q-OC_{3-6}$ циклоалкила,
- 38) $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ гетероциклоалкила,
- 39) $-(CH_2)_q-O$ -арила,
- 40) $-(CH_2)_q-O$ -гетероарила,
- 41) $-OC_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 42) $-OC_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкила,
- 43) $-OC_{1-6}$ алкиларила,
- 44) $-OC_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 45) $-S(O)_mR^i$,
- 46) $-C_{1-6}$ алкил- $-S(O)_mR^i$,
- 47) $-C(O)R^L$ и
- 48) $-NR^kR^L$,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

R^c выбран из:

- 1) $-C_{1-6}$ алкила,
- 2) OH ,
- 3) галогена и
- 4) $-OC_{1-6}$ алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^d выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^e выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C₁₋₆алкила;

R^f выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^g выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^h выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C₁₋₆алкила;

Rⁱ выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C₁₋₆алкила,
- 3) C₃₋₆циклоалкила,
- 4) арила и
- 5) гетероарила;

R^j выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C₁₋₆алкила,
- 3) C₃₋₆алкенила,
- 4) C₃₋₆алкинила,
- 5) C₃₋₆циклоалкила,
- 6) C₂₋₅циклогетероалкила,
- 7) арила и

8) гетероарила;

R^k выбран из:

1) водорода и

2) C_{1-6} алкила;

R^L выбран из:

1) водорода,

2) C_{1-6} алкила,

3) C_{3-6} циклоалкила,

4) арила и

5) гетероарила;

m независимо выбран из 0-2;

n независимо выбран из 2-6;

p независимо выбран из 0-3;

q независимо выбран из 0-3;

r независимо выбран из 0-2 и

s независимо выбран из 0-6.

Изобретение имеет многочисленные варианты осуществления, которые обобщенно описаны ниже. Изобретение включает соединения, как показано, а также включает индивидуальные диастереоизомеры, энантиомеры и эпимеры соединений, и смеси их дистереоизомеров и/или энантиомеров, в том числе рацемические смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения один из А и В выбран из: арила и гетероарила, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , и другой из А и В выбран из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{3-8}$ циклоалкиларила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{3-8}$ циклоалкилгетероарила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, и $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта

осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В выбран из: арила и гетероарила, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , а другой из А и В выбран из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранного из О, S и $N(R^h)_2$, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В выбран из: арила и гетероарила, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , а другой из А и В выбран из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В выбран из: фенила и пиридина,

где фенил и пиридин являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , а другой из А и В выбран из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиразина, пиридазина, имидазола, пиразола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиразоло[1,5-a]пиридина, индола, тиофена, фурана, триазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, пиразолопиридина, пиразолопиридина, имидазопиридина, оксазолопиридина, пиразолопиримидина, имидазопиримидина, оксазолопиримидина, тиазолопиримидина, $-(CH_2)_2$ -фенила, $-CH_2$ -О-фенила, $-CH_2$ -О-пиридина, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентана, спиро[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-CH_2$ -циклогексила, $-CH_2$ -

тетрагидропирана и бицикло[4.2.0]октатриена, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В выбран из: фенила и пиридина, где фенил и пиридин являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , а другой из А и В выбран из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиразина, пиридазина, имидазола, пиразола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиразоло[1,5-a]пиридина, $-(CH_2)_2$ -фенила, $-CH_2-O$ -фенила, $-CH_2-O$ -пиридина, циклобутила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентана, спиро-[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-CH_2$ -циклогексила, $-CH_2$ -тетрагидропирана и бицикло[4.2.0]октатриена, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , другой из А и В выбран из: арила, гетероарила и $-C_{3-12}$ циклоалкила, где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления один из А и В представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a , а другой из А и В выбран из: фенила, пиридина, тиазола и циклобутана, где фенил, пиридин, тиазол и циклобутен являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А и В независимо замещены 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, А выбран из группы, состоящей из: арила и гетероарила, где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления А выбран из группы, состоящей из: фенила и пиридина, где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления А представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления А представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{3-8}$ циклоалкиларила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{3-8}$ циклоалкилгетероарила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, и $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого

варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{3-8}$ циклоалкиларила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{3-8}$ циклоалкилгетероарила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, и $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, и где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарил, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, и где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из:

фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, индола, тиофена, фурана, триазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, пиазолопиридина, пиазолопиридина, имидазопиридина, оксазолопиридина, пиазолопиримидина, имидазопиримидина, - $(\text{CH}_2)_2$ -фенила, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ фенила, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана, спиро[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-\text{CH}_2$ -циклогексана, $-\text{CH}_2$ -тетрагидропирана, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ циклогексана и бицикло[4.2.0]октатриена, и где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, $-(\text{CH}_2)_2$ -фенила, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ фенила, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана, спиро[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-\text{CH}_2$ -циклогексана, $-\text{CH}_2$ -тетрагидропирана, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ циклогексана и бицикло[4.2.0]октатриена, и где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила и $-\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана и спиро[3.3]гептана, и где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов

этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления А независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола и циклобутана, где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления А замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления А замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения В независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{3-8}$ циклоалкиларила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{3-8}$ циклоалкилгетероарила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, и $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{3-8}$ циклоалкиларила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{3-8}$ циклоалкилгетероарила, $-C_{2-8}$ циклогетероалкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом, $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, и $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством

от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, содержащим 0-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкил-О-арила, $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила, $-C_{3-12}$ циклоалкила, $-C_{2-12}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-12} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-12} циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{3-12} циклоалкила и $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиразина, пиридазина, имидазола, пиразола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиразоло[1,5-a]пиридина, индола, тиофена, фурана, триазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, пиразолопиридина, пиразолопиридина, имидазопиридина, оксазолопиридина, пиразолопиримидина, имидазопиримидина, $-(CH_2)_2$ -фенила, $-CH_2$ -О-фенила, $-CH_2$ -О-пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана, спиро[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-CH_2$ -циклогексана, $-CH_2$ -тетрагидропирана, $-CH_2$ -О-циклогексана и бицикло[4.2.0]октатриена, и где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2

заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, $-(CH_2)_2$ -фенила, $-CH_2-O$ -фенила, $-CH_2-O$ -пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана, спиро[3.3]гептана, азетидина, пиперидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, азабицикло[3.1.0]гексана, $-CH_2$ -циклогексана, $-CH_2$ -тетрагидропирана, $-CH_2-O$ -циклогексана и бицикло[4.2.0]октатриена, и где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: арила, гетероарила и C_{3-12} циклоалкила, где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, оксазола, бензофурана, бензо[d]оксазола, бензо[d]тиазола, индазола, тиазоло[5,4-b]пиридина, пиазоло[1,5-a]пиридина, циклобутана, циклогексана, бицикло[1.1.1]пентана и спиро[3.3]гептана, и где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В другом варианте осуществления В независимо выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридина, тиазола и циклобутана, где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^b . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^b .

В одном варианте осуществления В выбран из группы, состоящей из: арила и гетероарила, где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления В

замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления В выбран из группы, состоящей из: фенила и пиридина, где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления В замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления В замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления В представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления арил замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления В представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a . В одном из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-4 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-3 заместителями, выбранными из R^a . В другом из классов этого варианта осуществления фенил замещен 0-2 заместителями, выбранными из R^a .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, R^1 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ алкенила, $-C_{3-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{2-10}$ циклогетероалкила и $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{1-6}$ алкила-, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c . В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ алкенила и $-C_{3-6}$ алкинила, где каждый алкил, алкенил, и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c .

В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c . В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-CH_3$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c . В одном из классов этого варианта осуществления R^1 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ алкенила, $-C_{3-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{2-10}$ циклогетероалкила и $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{1-6}$ алкила-, где каждый алкил, алкенил, алкинил,

циклоалкил, и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d . В другом варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ алкенила и $-C_{3-6}$ алкинила, где каждый CH_2 , алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d .

В другом варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d . В другом варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из: $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d . В одном из классов этого варианта осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из: $-CH_3$ и $-(CH_2)_2-OH$. В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, R^3 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{2-10}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{1-6}$ алкила-, $-(CH_2)_sC(O)R^j$, $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и $-(CH_2)_sNR^eR^j$, где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{2-10}$ циклогетероалкила, $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{1-6}$ алкила-, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила и $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила и $-C_{2-6}$ алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f .

В другом варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f . В другом варианте осуществления R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, R^4 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{2-10}$ циклогетероалкила и $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{1-6}$ алкила-, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g .

В другом варианте осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g .

В другом варианте осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-C_{2-10}$ циклогетероалкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g . В другом варианте осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из: водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила и $-C_{2-6}$ алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g .

В другом варианте осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g . В другом варианте осуществления R^4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g . В другом варианте осуществления R^4 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до трех заместителей-галогенов. В одном из классов этого варианта осуществления галоген выбран из Cl и F. В другом из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F. В другом из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой Cl.

В другом варианте осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-CH_3$, где каждый $-CH_3$ является незамещенным или замещен посредством от одного до трех заместителей-галогенов. В одном из классов этого варианта осуществления галоген выбран из Cl и F. В другом из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F. В другом из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой Cl.

В другом варианте осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из: водорода и $-CH_3$.

В другом варианте осуществления R^5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до трех заместителей-галогенов. В одном из классов этого варианта осуществления галоген выбран из Cl и F. В

осуществления каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до трех заместителей-галогенов. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов. В одном из классов этого варианта осуществления каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до трех заместителей-галогенов. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкениларила, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкиниларила, $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила, $-OH$, $-(CH_2)_p-OC_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкенила, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_p-OC_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ гетероциклоалкила, $-(CH_2)_p-O$ -арила, $-(CH_2)_p-O$ -гетероарила, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкила, $-OC_{1-6}$ алкиларила, $-OC_{1-6}$ алкилгетероарила, $-S(O)_mR^i$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_mR^i$, $-N(R^k)_2$ и $-NR^kR^L$, где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила. В одном из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F или Cl. В другом из классов этого варианта осуществления R_a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 и C_{1-6} алкил. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкениларила, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкиниларила, $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила и $-OH$, где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила. В одном из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F или Cl. В другом из классов этого варианта осуществления R_a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 и C_{1-6} алкила. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или

замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₂CH₃, CN, оксо, галогена, -S(O)₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆циклогетероалкила, арила, гетероарила, -C₁₋₆алкиларила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкил-C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₆алкил-C₂₋₆циклогетероалкила, -C₂₋₆алкенил-C₃₋₆циклоалкила, -Салкенил-C₂₋₆циклогетероалкила, -C₂₋₆алкениларила, -C₂₋₆алкенилгетероарила и -ОН, где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, ОН, C₁₋₆алкила и ОС₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F или Cl. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃ и C₁₋₆алкила. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₂CH₃, CN, оксо, галогена, -S(O)₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆циклогетероалкила, арила, гетероарила, -C₁₋₆алкиларила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкил-C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₆алкил-C₂₋₆циклогетероалкила и -ОН, где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, ОН, C₁₋₆алкила и ОС₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F или Cl. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃ и C₁₋₆алкила. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₂CH₃, CN, оксо, галогена, -S(O)₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆циклогетероалкила и ОН, где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, ОН, C₁₋₆алкила и ОС₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления галоген представляет собой F или Cl. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃ и C₁₋₆алкила. В другом из классов этого варианта осуществления R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^a независимо выбран из группы,

В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкениларила, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкиниларила, $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила, $-OH$, $-(CH_2)_q-OC_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ алкенила, $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ алкинила, $-(CH_2)_q-OC_{3-6}$ циклоалкила, $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ гетероциклоалкила, $-(CH_2)_q-O$ -арила, $-(CH_2)_q-O$ -гетероарила, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкила, $-OC_{1-6}$ алкиларила, $-OC_{1-6}$ алкилгетероарила, $-S(O)_mR^i$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_mR^i$, $-C(O)R^L$ и $-NR^kR^L$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкениларила, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкиниларила, $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила и $-OH$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкениларила, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила и $-OH$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 . В одном из классов этого варианта

осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила и $-OH$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, арила, гетероарила и $-OH$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, оксо, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила и $-OH$, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₂CH₃, CN, оксо, галогена, -S(O)₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆циклогетероалкила и -ОН, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и О-C₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила и $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-$

С₁₋₆алкила и О-С₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₂CH₃, CN, галогена, -S(O)₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₃₋₆циклоалкила и -C₂₋₆циклогетероалкила, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и O-C₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, CN , F , Cl , $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$ и циклопропила, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F , Cl , CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)CH_3$, $-OCH_2CF_3$, CN, галогена, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-6}$ циклоалкила, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF_3 и CH_3 .

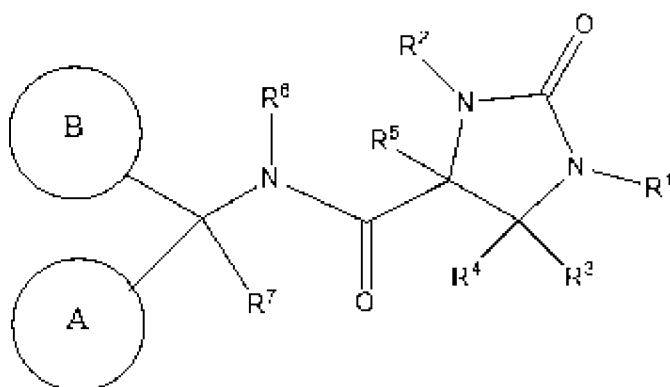
В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)CH_3$, $-OCH_2CF_3$, CN , F , Cl , $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$ и циклопропила, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F , Cl , CF_3 и CH_3 .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃ и галогена, где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и O-C₁₋₆алкила. В одном из классов этого варианта осуществления каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из F, Cl, CF₃ и CH₃.

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, F и Cl, где каждый R^b является незамещенным или

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^g выбран из: -C₁₋₆алкила, ОН, галогена и -ОС₁₋₆алкила, где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена. В другом варианте осуществления R^g выбран из: -C₁₋₆алкила, ОН и галогена, где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена. В другом варианте осуществления R^g выбран из: ОН и галогена. В одном из классов этого варианта осуществления R^g выбран

В одном варианте осуществления настоящего изобретения n равен 2, 3, 4, 5 или 6. В другом варианте осуществления n равен 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления n равен 2, 3 или 4. В другом варианте осуществления n равен 2 или 3. В другом варианте осуществления n равен 2 или 4. В другом варианте осуществления n равен 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления n равен 3. В другом варианте осуществления n равен 4. В другом варианте осуществления n равен 5. В другом варианте осуществления n равен 6.

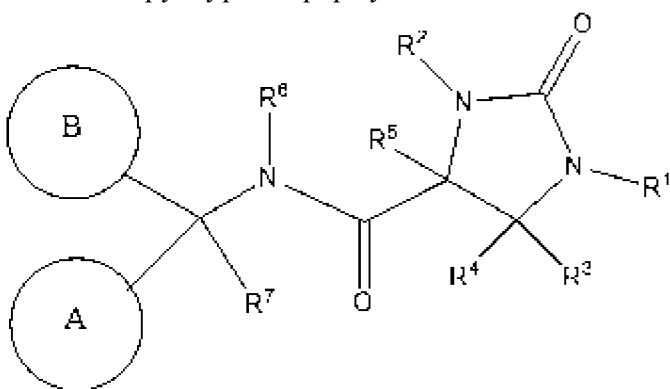


Ia

;

где А представляет собой арил; или их фармацевтически приемлемым солям.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения изобретение относится к соединениям структурной формулы Ib:

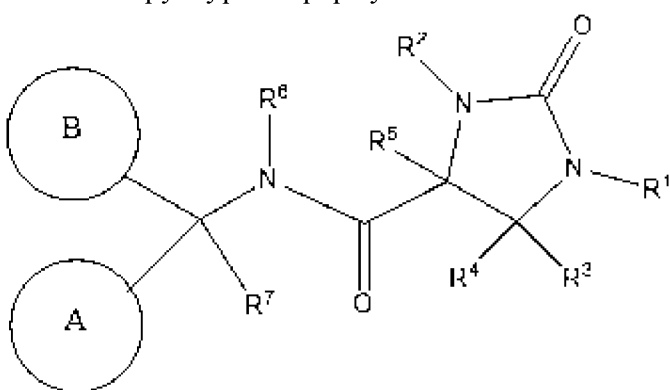


Ib

,

где А представляет собой гетероарил; или их фармацевтически приемлемым солям.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения изобретение относится к соединениям структурной формулы Ic:

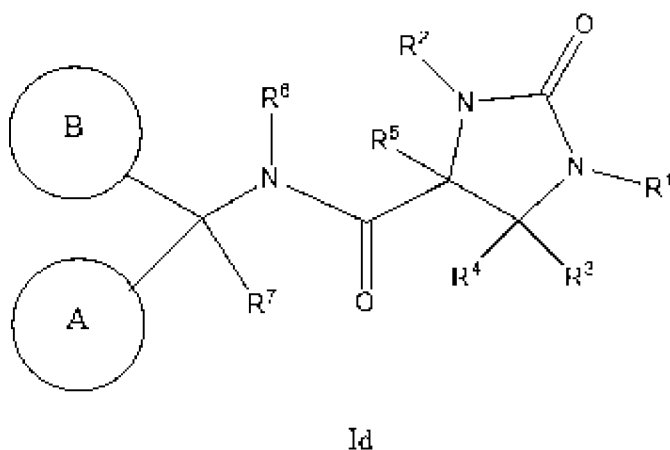


Ic

,

где А представляет собой фенил; или их фармацевтически приемлемым солям.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения изобретение относится к соединениям структурной формулы Id:



где А представляет собой пиридин; или их фармацевтически приемлемым солям.

Соединение структурной формулы I включает соединения структурных формул Ia, Ib, Ic и Id, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где:

А выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила и
- 2) гетероарила,

где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a;

В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) -C₁₋₆алкиларила,
- 4) -C₃₋₈циклоалкиларила,
- 5) -C₂₋₈циклогетероалкиларила,
- 6) -C₁₋₆алкилгетероарила,
- 7) -C₃₋₈циклоалкилгетероарила,
- 8) -C₂₋₈циклогетероалкилгетероарила,
- 9) -C₁₋₆алкил-О-арила,
- 10) -C₁₋₆алкил-О-гетероарила,
- 11) C₃₋₁₂циклоалкила,
- 12) C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 13) -C₁₋₆алкил-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 14) -C₁₋₆алкил-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 15) -C₁₋₆алкил-О-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 16) -C₁₋₆алкил-О-C₂₋₁₂циклогетероалкила,

17) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,

18) $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$,

19) $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$, и

20) $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ; или их фармацевтически приемлемой соли.

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{3-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{3-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-C_{1-6}$ алкил-O- C_{1-6} алкила-,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и
- 17) $-(CH_2)_nNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{3-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{3-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,

- 7) $-C_{1-6}\text{алкил}-O-C_{1-6}\text{алкила}-$,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и
- 17) $-(CH_2)_nNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}\text{алкила}$,
- 3) $-C_{2-6}\text{алкенила}$,
- 4) $-C_{2-6}\text{алкинила}$,
- 5) $-C_{3-10}\text{циклоалкила}$,
- 6) $-C_{2-10}\text{циклогетероалкила}$,
- 7) $-C_{1-6}\text{алкил}-O-C_{1-6}\text{алкила}-$,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$, и
- 17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f , и

где R^3 и R^4 , и атомы углерода, к которым они присоединены, могут образовывать $-C_{3-5}\text{циклоалкильное кольцо}$;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}\text{алкила}$,

- 3) $-C_{2-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{2-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ и
- 17) $-(CH_2)_sNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{3-6}$ циклоалкила и
- 4) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^7 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{2-6}$ алкенила, и
- 4) $-C_{2-6}$ алкинила,

где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,

- 3) $-\text{CHF}_2$,
- 4) $-\text{OCHF}_2$,
- 5) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
- 6) $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,
- 7) $-\text{CF}_2\text{CH}_3$,
- 8) CN ,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 12) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 13) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила,
- 14) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,
- 15) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,
- 16) $-\text{C}_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 17) арила,
- 18) гетероарила,
- 19) $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила,
- 20) $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 21) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 22) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 23) $-\text{C}_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила,
- 24) $-\text{C}_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 25) $-\text{C}_{2-6}$ алкениларила,
- 26) $-\text{C}_{2-6}$ алкенилгетероарила,
- 27) $-\text{C}_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила,
- 28) $-\text{C}_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 29) $-\text{C}_{2-6}$ алкиниларила,
- 30) $-\text{C}_{2-6}$ алкинилгетероарила,
- 31) $-\text{OH}$,
- 32) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{1-6}$ алкила,
- 33) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ алкенила,
- 34) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ алкинила,
- 35) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{3-6}$ циклоалкила,
- 36) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ гетероциклоалкила,
- 37) $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ -арила,
- 38) $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ -гетероарила,
- 39) $-\text{OC}_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 40) $-\text{OC}_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкила,
- 41) $-\text{OC}_{1-6}$ алкиларила,
- 42) $-\text{OC}_{1-6}$ алкилгетероарила,

- 43) $-S(O)_mR^i$,
 44) $-C_{1-6}\text{алкил}-S(O)_mR^i$,
 45) $-N(R^k)_2$ и
 46) $-NR^kR^L$,

где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH , $-C_{1-6}\text{алкила}$ и $-OC_{1-6}\text{алкила}$;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,
- 3) $-CHF_2$,
- 4) $-OCHF_2$,
- 5) $-CH_2CF_3$,
- 6) $-OCH_2CF_3$,
- 7) $-CF_2CH_3$,
- 8) CN ,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) $-S(O)_2C_{1-6}\text{алкила}$,
- 12) $-C_{1-6}\text{алкила}$,
- 13) $-C_{2-6}\text{алкенила}$,
- 14) $-C_{2-6}\text{алкинила}$,
- 15) $-O-C_{1-6}\text{алкила}$,
- 16) $-C_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 17) $-O-C_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 18) $-C_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- 19) арила,
- 20) гетероарила,
- 21) $-C_{1-6}\text{алкиларила}$,
- 22) $-C_{1-6}\text{алкилгетероарила}$,
- 23) $-C_{1-6}\text{алкил}-C_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 24) $-C_{1-6}\text{алкил}-C_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- 25) $-C_{2-6}\text{алкенил}-C_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 26) $-C_{2-6}\text{алкенил}-C_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- 27) $-C_{2-6}\text{алкениларила}$,
- 28) $-C_{2-6}\text{алкенилгетероарила}$,
- 29) $-C_{2-6}\text{алкинил}-C_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 30) $-C_{2-6}\text{алкинил}-C_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- 31) $-C_{2-6}\text{алкиниларила}$,
- 32) $-C_{2-6}\text{алкинилгетероарила}$,
- 33) $-OH$,

- 34) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,
- 35) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{2-6}\text{алкенила}$,
- 36) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{2-6}\text{алкинила}$,
- 37) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 38) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{2-6}\text{гетероциклоалкила}$,
- 39) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O-арила}$,
- 40) $-(\text{CH}_2)_q-\text{O-гетероарила}$,
- 41) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил}-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 42) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил}-\text{C}_{2-6}\text{гетероциклоалкила}$,
- 43) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиларила}$,
- 44) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилгетероарила}$,
- 45) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 46) $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 47) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^L$ и
- 48) $-\text{NR}^k\text{R}^L$,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

R^c выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^d выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^e выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C₁₋₆алкила;

R^f выбран из:

- 1) -C₁₋₆алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) -OC₁₋₆алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^g выбран из:

- 1) $-C_{1-6}$ алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) $-OC_{1-6}$ алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^h выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C_{1-6} алкила;

R^i выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} циклоалкила,
- 4) арила и
- 5) гетероарила;

R^j выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} алкенила,
- 4) C_{3-6} алкинила,
- 5) C_{3-6} циклоалкила,
- 6) C_{2-5} циклогетероалкила,
- 7) арила и
- 8) гетероарила;

R^k выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C_{1-6} алкила;

R^L выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} циклоалкила,
- 4) арила и
- 5) гетероарила;

m независимо выбран из 0-2;

n независимо выбран из 2-6;

p независимо выбран из 0-3;

q независимо выбран из 0-3;

r независимо выбран из 0-2 и

s независимо выбран из 0-6.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где:

A выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила и
- 2) гетероарила,

где A является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ;

B независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) $-C_{1-6}$ алкиларила,
- 4) $-C_{1-6}$ алкил-О-арила,
- 5) $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила,
- 6) $-C_{3-12}$ циклоалкила,
- 7) $-C_{2-12}$ циклогетероалкила,
- 8) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-12}$ циклоалкила,
- 9) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{2-12}$ циклогетероалкила,
- 10) $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{3-12}$ циклоалкила и

11) $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$, где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^7 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,
- 3) $-CHF_2$,
- 4) $-OCH_2CF_3$,
- 5) CN,
- 6) галогена и
- 7) $-C_{2-6}$ алкинила,

где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH, C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,
- 3) $-CHF_2$,
- 4) $-OCHF_2$,
- 5) $-CH_2CF_3$,
- 6) $-CH(CF_3)CH_3$,
- 7) $-OCH_2CF_3$,
- 8) CN,
- 9) галогена,

10) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,

11) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и

12) $-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где:

A представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ;

B независимо выбран из группы, состоящей из:

1) арила,

2) гетероарила и

3) $\text{C}_{3-12}\text{циклоалкила}$,

где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

1) $-\text{CF}_3$,

2) $-\text{OCF}_3$ и

3) галогена;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

1) $-\text{CF}_3$,

2) $-\text{OCF}_3$,

3) $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ и

4) галогена,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Иллюстративными, но не ограничивающими, примерами соединений по настоящему изобретению, которые являются пригодными в качестве ингибиторов активности каналов $\text{Na}_v1.8$, являются следующие соединения:

1) (S)-N-((R)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

2) (S)-N-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

3) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 4) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 5) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 6) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 7) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 8) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 9) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 10) (S)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 11) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 12) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 13) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 14) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 15) (S)-N-((R)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 16) (S)-N-((S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 17) (R)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 18) (S)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 19) (4S)-N-(((R)-3-хлор-4-фторфенил)[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 20) (4S)-N-(((S)-3-хлор-4-фторфенил)[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 21) (4S)-N-(((R)-3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 22) (4S)-N-(((S)-3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 23) (4S)-N-(((R)-5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 24) (4S)-N-[(S)-5-хлор-6-цикло-пропилпиридин-3-ил](3-хлор-2,4-дифторфенил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 25) (4S)-N-{[(R)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил][5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 26) (4S)-N-[(S)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил][5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 27) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 28) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 29) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 30) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 31) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 32) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 33) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 34) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 35) (S)-2-оксо-N-((R)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамид;
- 36) (S)-2-оксо-N-((S)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамид;
- 37) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 38) (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 39) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 40) (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 41) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 42) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 43) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 44) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 45) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 46) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 47) (4S)-N-{(R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 48) (4S)-N-{(S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 49) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 50) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 51) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 52) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 53) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 54) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 55) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 56) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 57) ((4S)-N-{(R)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 58) (4S)-N-{(S)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 59) (4S)-N-{1-((R)-3-хлор-4-фторфенил)-2-[(4,4-дифтор-циклогексил)окси]этил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 60) (4S)-N-{1-((S)-3-хлор-4-фторфенил)-2-[(4,4-дифтор-циклогексил)окси]этил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 61) (4S)-N-[(R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3,3-диметилциклобутил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 62) (4S)-N-[(S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3,3-диметилциклобутил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 63) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 64) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 65) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 66) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 67) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 68) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 69) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 70) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 71) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 72) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 73) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 74) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 75) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 76) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 77) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 78) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 79) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 80) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 81) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 82) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 83) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 84) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 85) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 86) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 87) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 88) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 89) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 90) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 91) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 92) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 93) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 94) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 95) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 96) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 97) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 98) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 99) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 100) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 101) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 102) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 103) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 104) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 105) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 106) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 107) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 108) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 109) (4S)-N-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 110) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 111) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 112) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 113) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 114) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 115) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 116) (S)-N-((R)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 117) (S)-N-((S)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 118) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 119) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 120) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 121) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 122) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 123) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

- 124) (S)-N-((R)-(4-хлор-3-(трифторметил)-фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 125) (S)-N-((S)-(4-хлор-3-(трифторметил)-фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 126) (S)-N-(бис(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 127) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 128) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 129) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 130) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 131) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 132) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 133) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 134) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 135) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 136) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 137) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 138) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 139) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 140) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 141) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(3,3-диметил-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 142) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-фторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 143) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
- 144) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-

7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

145) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

146) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

147) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

148) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

149) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

150) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

151) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

152) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

153) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

154) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

155) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

156) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

157) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

158) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

159) (4S)-N-((4-хлорфенил)(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

160) (4S)-N-((1(R))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

161) (4S)-N-((1(S))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

162) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

163) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

164) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-1-метил-2-

- (трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 165) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 166) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 167) S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 168) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 169) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 170) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 171) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 172) (4S)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 173) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 174) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 175) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 176) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 177) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 178) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 179) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 180) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 181) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 182) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 183) (4S)-N-[(3-хлор-4-фторфенил)(5-цианопиридин-2-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;
 184) (S)-N-((R)-бензо[d]тиазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

185) (S)-N-((S)-бензо[d]тиазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

186) (S)-N-((R)-бензо[d]оксазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

187) (S)-N-((S)-бензо[d]оксазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

188) (S)-N-((R)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-

(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

189) (S)-N-((S)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-

(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

190) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

191) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

192) (4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

193) (4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

194) (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид; и

195) (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительными иллюстративными, но не ограничивающими, примерами соединений по настоящему изобретению, которые являются пригодными в качестве ингибиторов активности каналов $\text{Na}_v1.8$, являются следующие соединения:

1) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-

(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

2) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-

(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

3) (S)-N-((R)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

4) (S)-N-((S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

5) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид ;

6) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

7) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-

(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и

8)

(S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-

(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Хотя конкретная стереохимия, описанная выше, является предпочтительной, другие стереоизомеры, включая диастереоизомеры, энантиомеры, эписмеры и их смеси, также могут быть пригодными для лечения опосредуемых $\text{Na}_v1.8$ заболеваний.

Способы синтеза для получения соединений описаны в примерах, приведенных ниже. Когда в примерах не приводятся детали синтеза, соединения без труда могут быть получены специалистом в области медицинской химии или синтетической органической химии с использованием информации, приведенной в настоящем описании. Когда стереохимический центр не определен, структура соответствует смеси стереоизомеров по этому центру. Для таких соединений индивидуальные стереоизомеры, включая энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, также являются соединениями по изобретению.

Определения:

"Ас" представляет собой ацетил, который представляет собой $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ -.

"Алкил" означает насыщенные углеродные цепи, которые могут быть линейными, или разветвленными, или их комбинациями, если только углеродная цепь не определена иным образом. Другие группы, имеющие приставку "алк", такие как алкокси и алканойл, также могут быть линейными, или разветвленными, или их комбинациями, если только углеродная цепь не определена иным образом. Примеры алкильных групп, включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и т.п.

"Алкенил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которые могут быть линейными, или разветвленными, или их комбинациями, если только не определено иным образом. Примеры алкенила включают винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и т.п.

"Алкинил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и которые могут быть линейными, или разветвленными, или их комбинациями, если только не определено иным образом. Примеры алкинила включают этинил, пропаргил, 3-метил-1-пентинил, 2-гептинил и т.п. В одном варианте осуществления $-\text{C}_{2-6}$ алкенил представляет собой этенил или пропенил. В другом варианте осуществления $-\text{C}_{2-6}$ алкенил представляет собой этенил. В другом варианте осуществления $-\text{C}_{2-6}$ алкенил представляет собой пропенил.

"Циклоалкил" означает насыщенное моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое карбоциклическое кольцо, имеющее определенное количество атомов углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. В одном варианте осуществления

настоящего изобретения циклоалкил выбран из: циклопропила, циклобутила и циклогексила. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил или циклобутил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклобутил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклопентил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклогексил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой циклогептил. В одном варианте осуществления C_{3-12} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентил или спиро[3.3]гептил. В другом варианте осуществления C_{3-12} циклоалкил представляет собой циклобутил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентил или спиро[3.3]гептил. В другом варианте осуществления C_{3-12} циклоалкил представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления C_{3-12} циклоалкил представляет собой циклобутил. В другом варианте осуществления C_{3-12} циклоалкил представляет собой циклогексил.

"Циклоалкенил" означает моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое карбоциклическое кольцо, имеющее определенное количество атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью. Примеры циклоалкенила включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и т.п. В одном варианте осуществления циклоалкенил представляет собой циклобутен.

"Циклогетероалкил" означает насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое кольцо или кольцевую систему, имеющие определенное количество атомов углерода и содержащие по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, NH, S (включая SO и SO₂) и O. Циклогетероалкильное кольцо может быть замещенным по атомам углерода кольца и/или атомам азота или серы кольца. Примеры циклогетероалкила включают тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, оксетанил и тетрагидропиранил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения циклогетероалкил выбран из: пирролидинила, азетидинила, пиперидинила, пиперазинила, азепанила, азоканила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолиндионила, оксазепанила, 1,4-тиазепанила, изоиндолинила, дигидроизохинолинила, тетрагидроизохинолинила, октагидроизоиндолила, азабицикло[2.2.1]гептанила, оксаазабицикло[2.2.1]-ила, азабицикло[3.1.1]гептанила, азабицикло[4.1.0]гептанила, азабицикло[3.2.1]октанила, диазабицикло[3.2.1]октанила, оксаазабицикло-[3.2.1]октанила, азабицикло[3.2.0]гептанила, оксаазабицикло[3.2.0]гептанила, азаспиро[2.5]октанила, азаспиро[2.6]нонанила, азаспиро[3.5]нонанила, оксаазаспиро[3.5]нонанила, оксаазаспиро[4.5]деканила, дигидротиено[3,2-с]пиридинила, дигидротиазоло[4,5-с]пиридинила, дигидрооксазоло[4,5-с]пиридила, дигидроимидазо[1,2-а]пирозина,

гексагидрофуоро[3,2-b]пирролила, гексагидроциклопента[с]пирролила, октагидроциклопента[с]пирролила и азатрицикло[4.3.1.13.8]-ундеканила. В другом варианте осуществления циклогетероалкил выбран из: пирролидина, азетидина, пиперидина, пиперазина, азепана, морфолина, тиоморфолина, оксазепана, изоиндолина, дигидроизохинолина, азабицикло[2.2.1]гептана, азабицикло[3.1.1]гептана, азабицикло[4.1.0]гептана, азабицикло[3.2.1]октана, азабицикло[3.2.0]гептана, азаспиро[2.5]октана, дигидротиено[3,2-с]пиридина, дигидроимидазо[1,2-а]пиазина и гексагидрофуоро[3,2-b]пиррола. В другом варианте осуществления циклогетероалкил выбран из: азепана, морфолина и пиперидина. В другом варианте осуществления циклогетероалкил представляет собой азепан. В другом варианте осуществления циклогетероалкил представляет собой морфолин. В другом варианте осуществления циклогетероалкил представляет собой пиперидин. В другом варианте осуществления циклогетероалкил представляет собой азетидин, пиперидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран или азабицикло[3.1.0]гексан. В другом варианте осуществления циклогетероалкил представляет собой азетидин, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил. В другом варианте осуществления C_{2-12} циклогетероалкил представляет собой тетрагидропиранил.

"Циклогетероалкенил" означает моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое кольцо или кольцевую систему, имеющие определенное количество атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере один гетероатом. Примеры циклогетероалкенила включают дигидропиран и дигидрофуран, и т.п.

"Арил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащие 6-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Примеры арила включают фенил и нафтил. В одном варианте осуществления арил представляет собой фенил или нафталенил. В другом варианте осуществления арил представляет собой нафталенил. В другом варианте осуществления арил представляет собой фенил.

"Гетероарил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо или кольцевую систему, содержащие 5-14 атомов кольца и содержащие по меньшей мере один гетероатом кольца, выбранный из N, NH, S (включая SO и SO₂) и O, где по меньшей мере одно из содержащих гетероатом колец является ароматическим. Примеры гетероарила включают пирролил, изоксазолил, изотиазолил, пиазолил, пиридил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, хинолил, индолил, изохинолил, хиназолинил, дибензофуранил и т.п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В другом варианте осуществления гетероарил выбран из: пиазолила, пиридила, изоксазолила и тиазолила. В другом варианте

осуществления настоящего изобретения, гетероарил выбран из: пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, индазолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, 1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридинила, 1Н-пиазоло[4,3-б]пиридинила, пирроло[3,2-с]пиридинила, пирроло[2,3-б]пиридинила, бензимидазолила, имидазолила, пиазолила, тиофенила, фуран, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила; 4Н-пиадо[2,3-е][1,2,4]тиадиазинил 1,1-диоксила, 2Н-пиадо[2,3-е][1,2]тиазинил 1,1-диоксида, 2,3-дигидроизотиазоло[4,5-б]пиридинил 1,1-диоксида и 3,4-дигидро-2Н-пиадо[2,3-е][1,2]тиазин 1,1-диоксида. В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбран из: пиридинила, пиримидинила и пиридазинила. В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил представляет собой пиридинил.

В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой пиридин, тиазол, пиримидин, пиазин, пиридазин, имидазол, пиазол, оксазол, бензофуран, бензо[д]оксазол, бензо[д]тиазол, индол, индазол, тиазоло[5,4-б]пиридин, пиазоло[1,5-а]пиридин, тиофен, фуран, триазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, хиназолин, пиазолопиридин, пиазолопиридин, имидазопиридин, оксазолопиридин, пиазолопиримидин, имидазопиримидин, оксазолопиримидин или тиазолопиримидин. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой пиридин, тиазол, пиримидин, пиазине, пиридазин, имидазол, пиазол, оксазол, бензофуран, бензо[д]оксазол, бензо[д]тиазол, индазол, тиазоло[5,4-б]пиридин, пиазоло[1,5-а]пиридин, тиофен, фуран, триазол или индол. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой пиридин, тиазол, пиримидин, пиазин, пиридазин, имидазол, пиазол, оксазол, бензофуран, бензо[д]оксазол, бензо[д]тиазол, индазол, тиазоло[5,4-б]пиридин или пиазоло[1,5-а]пиридин. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой пиримидин, пиазин, пиридазин, имидазол, пиазол, оксазол, бензофуран, бензо[д]оксазол, бензо[д]тиазол, индазол, тиазоло[5,4-б]пиридин или пиазоло[1,5-а]пиридин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбран из: пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, тиазола, оксазола, бензофурана, бензоксазола, бензотиазола, индола, индазола, тиазолопиридина, тиофена, фурана, триазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, пиазолопиридина, пиазолопиридина, имидазопиридина, оксазолопиридина, пиазолопиримидина, имидазопиримидина, оксазолопиримидина и тиазолопиримидина.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбран из: пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, имидазола, пиазола, тиазола, оксазола, бензофурана, бензоксазола, бензотиазола, индола, индазола и тиазолопиридина.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбран из: пиридина и тиазола. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, гетероарил представляет собой пиридин. В другом варианте осуществления настоящего

изобретения гетероарил представляет собой тиазол.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. В одном варианте осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В другом варианте осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В другом варианте осуществления галоген представляет собой хлор или бром. В другом варианте осуществления галоген представляет собой фтор или бром. В другом варианте осуществления галоген представляет собой фтор. В другом варианте осуществления галоген представляет собой хлор. В другом варианте осуществления галоген представляет собой бром.

"Me" обозначает метил.

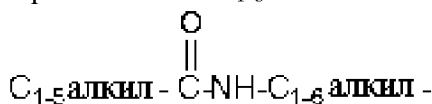
"Оксо" обозначает =O.

"Насыщенный" означает "содержащий только одинарные связи".

"Ненасыщенный" означает "содержащий по меньшей мере одну двойную или тройную связь. В одном варианте осуществления "ненасыщенный" означает "содержащий по меньшей мере одну двойную связь". В другом варианте осуществления "ненасыщенный" означает "содержащий по меньшей мере одну тройную связь".

Когда какая-либо переменная (например, R^1 , R^a и т.д.) встречается более одного раза в каком-либо элементе или в формуле I, ее определение для каждого случая не зависит от ее определения для каждого другого случая. Также являются допустимыми комбинации заместителей и/или переменных, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Волнистая линия поперек связи в переменной заместителя означает точку присоединения.

Согласно стандартной номенклатуре, используемой в настоящем описании, первой описывается концевая часть приведенной боковой цепи, а затем соседняя функциональная часть в направлении точки присоединения. Например, заместитель C_{1-5} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил эквивалентен:



При выборе соединений по настоящему изобретению специалисту в данной области будет понятно, что различные заместители, т.е. R^1 , R^2 и т.д. должны выбираться в соответствии с хорошо известными принципами связности и стабильности химической структуры.

Термин "замещенный" подразумевает включение множественных степеней замещения посредством названного заместителя. Когда описано или является предметом притязания множество частей заместителей, замещенное соединение может быть независимо замещено одной или несколькими описанными или являющимися предметом притязания частями заместителей, в единственном числе или во множественном. Под "независимо замещенным" подразумевают, что (два или более) заместители могут быть одинаковыми или могут различаться.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем описании

для указания на те соединения, материалы, композиции, соли и/или дозированные формы, которые с медицинской точки зрения и в соответствии со всеми применимыми правительственными нормами являются безопасными и пригодными для введения человеку или животному.

Соединения формулы I могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут встречаться в качестве рацематов и рацемических смесей, единичных энантиомеров, диастереомерных смесей и индивидуальных диастереомеров. Предусматривается, что настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы соединений формулы I.

Независимый синтез оптических изомеров и диастереоизомеров или их хроматографическое разделение могут быть осуществлены, как известно в данной области, посредством соответствующей модификации методологии, описанной в настоящем описании. Их абсолютная стереохимия может быть определена посредством рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые дериватизированы, при необходимости, реагентом, содержащим центр асимметрии известной абсолютной конфигурации или достаточное количество тяжелых атомов для осуществления абсолютного соотношения.

При желании рацемические смеси соединений можно разделить таким образом, чтобы выделить индивидуальные энантиомеры. Разделение можно проводить способами, хорошо известными в данной области, такими как присоединение рацемической смеси соединений к энантиомерно чистому соединению с получением диастереоизомерной смеси с последующим разделением индивидуальных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция присоединения часто представляет собой образование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереомерные производные можно конвертировать в чистые энантиомеры путем отщепления присоединенного хирального остатка. Рацемическую смесь соединений также можно разделять непосредственно хроматографическими способами с использованием хиральных стационарных фаз, которые хорошо известны в данной области.

Альтернативно любой энантиомер соединения можно получать посредством стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов или реагентов известной конфигурации способами, хорошо известными в данной области.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем описании, содержат олефиновые двойные связи, и, если нет иных указаний, подразумевается, что они включают как E-, так и Z-геометрические изомеры.

Таутомеры определяют как соединения, которые претерпевают быстрый протонный сдвиг от одного атома соединения к другому атому соединения. Некоторые из соединений, описанных в настоящем описании, могут существовать в качестве таутомеров с различными точками присоединения водорода. Таким примером может быть кетон и его енольная форма, известные как кето-енольные таутомеры. Индивидуальные

таутомеры, а также их смеси, охватываются соединениями формулы I.

В соединениях общей формулы I атомы могут демонстрировать их природную изотопную встречаемость, или один или несколько из атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим то же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений структурной формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение времени полужизни *in vivo* или снижение требуемых дозировок, или может обеспечить соединение, пригодное в качестве стандарта для охарактеризации биологических образцов. Тритий является радиоактивным и, таким образом, может обеспечить радиоактивно меченное соединение, пригодное в качестве метки в метаболических или кинетических исследованиях. Изотопно обогащенные соединения структурной формулы I могут быть получены без излишнего экспериментирования общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным на схемах и в примерах настоящего описания, с использованием соответствующих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Более того, некоторые из кристаллических форм соединений по настоящему изобретению могут существовать в качестве полиморфов, и по сути предусматривается, что они охватываются настоящим изобретением. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой или распространенными органическими растворителями. Такие сольваты охватываются объемом настоящего изобретения.

В общем, является предпочтительным введение соединений по настоящему изобретению в качестве энантиомерно чистых составов. Рацемические смеси могут быть разделены на их индивидуальные энантиомеры любым из ряда общепринятых способов. Они включают хиральную хроматографию, дериватизацию хиральным вспомогательным веществом с последующим разделением хроматографией или кристаллизацией, и фракционную кристаллизацию диастереомерных солей.

Соли

Будет понятно, что, как используют в рамках изобретения, отсылка к соединениям по настоящему изобретению подразумевает также включение фармацевтически приемлемых солей, а также солей, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда их используют в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других манипуляциях синтеза.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям,

полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включающих неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли основных соединений, охватываемых термином "фармацевтически приемлемая соль", относятся к нетоксичным солям соединений по настоящему изобретению, которые обычно получают путем реакции свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Репрезентативные соли основных соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, следующие: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глутептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, соль N-метилглюкамина с аммонием, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактоуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтийдид, трифторацетат и валерат. Когда соединения по изобретению содержат кислотную часть, их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли, образованные из неорганических оснований, включающих алюминий, аммоний, кальций, медь, двухвалентное железо, трехвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и т.п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Также, в случае, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствует группа карбоновой кислоты (-COOH) или спирта, можно использовать фармацевтически приемлемые сложные эфиры производных карбоновых кислот, таких как метильные, этильные или пивалоилоксиметильные, или ацильные производные спиртов, такие как O-ацетильные, O-пивалоильные, O-бензоильные и O-аминоацильные. Включены те сложные эфиры и ацильные группы, которые известны в данной области в качестве модифицирующих характеристики растворимости или гидролиза для применения в составах с замедленным высвобождением или пролекарственных составах.

Термин "пролекарство" означает соединения, которые быстро трансформируются, например, посредством гидролиза в крови, *in vivo*, в родительское соединение, как например, конвертирование пролекарства формулы I в соединение формулы I, или в его

соль; детальное обсуждение приведено в T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок. Настоящее изобретение охватывает пролекарства новых соединений по настоящему изобретению.

Также настоящее изобретение охватывает сольваты и, в частности, гидраты соединений по настоящему изобретению.

Применение

Соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или обладают селективной активностью в качестве блокаторов натриевых ионных каналов $Na_v1.8$. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении натриевых каналов $Na_v1.8$ относительно натриевых каналов $Na_v1.5$, и в некоторых вариантах осуществления демонстрируют по меньшей мере 100-кратную селективность в отношении натриевых каналов $Na_v1.8$ относительно натриевых каналов $Na_v1.5$, исходя из функциональной эффективности (величины IC_{50}) для каждого канала в аналитической системе Qube®.

Соединения по настоящему изобретению являются сильнодействующими ингибиторами активности каналов $Na_v1.8$. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть эффективными для лечения заболеваний, нарушений и состояний, которые опосредуются ингибированием активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и/или рецепторов $Na_v1.8$.

Заболевания, нарушения или состояния, опосредуемые активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и/или рецепторов $Na_v1.8$, включают, но не ограничиваются ими, ноцицепцию, остеоартрит, периферическую невропатию, наследственную эритромелаггию, рассеянный склероз, астму, прурит, острый зуд, хронический зуд, мигрень, нейродегенерацию после ишемии, эпилепсию, воспалительную боль, спонтанную боль, острую боль, периоперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль в нижних отделах спины, фантомную боль в конечностях, боль в результате злокачественной опухоли и химиотерапии, хроническую боль в области таза, болевые синдромы и комплексные регионарные болевые синдромы.

Лечение, управление течением, предупреждение, снижение, облегчение, смягчение или контроль одного или нескольких из этих состояний или заболеваний можно проводить путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в лечении. Также соединения по настоящему изобретению можно использовать для производства лекарственного средства, которое может использоваться для лечения, предупреждения, управления течением, облегчения, смягчения или контроля одного из следующих состояний, заболеваний или нарушений: ноцицепция, остеоартрит,

периферическая невропатия, наследственная эритромелалгия, рассеянный склероз, астма, пруриг, острый зуд, хронический зуд, мигрень, нейродегенерация после ишемии, эпилепсия, воспалительная боль, спонтанная боль, острая боль, периоперационная боль, послеоперационная боль, невропатическая боль, посттерапевтическая невралгия, невралгия тройничного нерва, диабетическая невропатия, хроническая боль в нижних отделах спины, фантомная боль в конечностях, боль в результате злокачественной опухоли и химиотерапии, хроническая боль в области таза, болевые синдромы и комплексные регионарные болевые синдромы.

Предпочтительными применениями соединений могут быть лечение одного или нескольких из следующих заболеваний путем введения терапевтически эффективного количества пациенту, нуждающемуся в этом. Соединения можно использовать для производства лекарственного средства для лечения одного или нескольких из следующих заболеваний:

- 1) болевые состояния,
- 2) зудящие состояния, и
- 3) кашлевые состояния.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения болевое состояние представляет собой острое болевое или хроническое болевое нарушение. В другом варианте осуществления настоящего изобретения болевое состояние представляет собой острое болевое нарушение.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения ноцицепции. Ноцицепция или боль являются необходимыми для выживания и часто выполняют защитную функцию. Однако боль, ассоциированная с хирургическими процедурами, и современные способы терапии для облегчения этой боли могут замедлить выздоровление после хирургической операции и повысить длительность пребывания в больнице. Примерно 80% хирургических пациентов испытывают послеоперационную боль вследствие повреждения тканей и повреждения периферических нервов и последующего воспаления. Приблизительно у 10-50% хирургических пациентов развивается хроническая боль после хирургической операции, часто вследствие того, что повреждение нервов приводит к длительной невропатической боли после заживления раны.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения остеоартрита. Остеоартрит представляет собой тип артрита, вызываемый воспалением, разрушением и в конечном итоге утратой хряща в суставах. Стандартными способами лечения, ассоциированными с остеоартритом, являются нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), например, целекоксиб и диклофенак (рассмотрено в Zeng et al., 2018). Пациентов, которые не отвечают на терапию NSAID, обычно лечат опиатами в низкой дозе, такими как гидрокодон. Пациенты, которые являются рефрактерными к описанным выше способам терапии, обычно прибегают к тотальной замене состава.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения периферической невропатии. Периферическая невропатия представляет собой повреждение нервов, вызванное хронически высоким уровнем сахара в крови и диабетом. Она приводит к онемению, утрате чувствительности и иногда боли в дистальных отделах конечностей, таких как ступни, ноги или кисти. Она является наиболее распространенным осложнением диабета. Стандартом лечения болезненной диабетической невропатии являются габапентиноиды, например, габапентин и прегабалин. Некоторые пациенты хорошо отвечают на трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин, в то время как другие пациенты получают существенное облегчение при использовании лекарственных средств SRI/NRI, таких как дулоксетин (Schreiber et al., *World J. Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):432-44). Доступно множество возможностей, однако являются частыми побочные эффекты (например, головокружение, тошнота), которые ограничивают их полный потенциал.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения наследственной эритромелалгии. Наследственная эритромелалгия (IEM) представляет собой хронический болевой синдром, связанный с мутациями в нескольких потенциалзависимых натриевых каналах, включая Nav1.8 (Kist et al., *PLoS One*. 2016 Sep 6; 11(9): e0161789). У пациентов присутствует классический паттерн гиперемии по типу "перчаток и носков" на дистальных областях, таких как кисти и ступни, как правило, вызываемой теплыми температурами и физической нагрузкой. У некоторых пациентов жгучую боль, ассоциированную с гиперемией, облегчает погружение в холодную воду. Хотя медикаментозные средства, которые воздействуют на потенциалзависимые натриевые каналы (например, лидокаин и мексилетин), являются перспективными, отсутствует стандарт лечения для IEM.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения невропатической боли. Невропатическая боль представляет собой боль, вызываемую повреждением или заболеванием, поражающим соматосенсорную нервную систему. Было продемонстрировано у пациентов-людей, а также в моделях невропатической боли на животных, что повреждение первичных афферентных чувствительных нейронов может приводить к формированию невралгии и спонтанной активности, а также вызванной активности, в ответ на обычно безвредные стимулы. (Colloca et al., *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16; 3:17002; Coward et al., *Pain*. 2000 Mar;85(1-2):41-50; Yiangou et al., *FEBS Lett*. 2000 Feb 11;467(2-3):249-52; Carter et al., *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001 May;12(2):447-59). Некоторые повреждения нервов приводят к повышению экспрессии Nav1.8, что предположительно является основным механизмом патологической боли. (Black et al., *Ann Neurol*. 2008 Dec;64(6):644-53; Bird et al., *Br J Pharmacol*. 2015 May;172(10):2654-70). Повреждение в периферической нервной системе часто приводит к невропатической боли, сохраняющейся надолго после разрешения первоначального повреждения. Примеры невропатической боли включают, но не ограничиваются ими, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль

в нижних отделах спины, люмбальную радикулопатию, фантомную боль в конечностях, боль в результате злокачественной опухоли и химиотерапии, хроническую боль в области таза, синдром комплексной регионарной боли и сходные невралгии, и болезненные состояния, которые возникают в результате мутаций с приобретением функции в Nav1.8 (Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28;33(35):14087-97; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9):e0161789; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20;35(20):7674-81; и Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3):432-44.

Полагают, что эктопическая активность обычно молчащих чувствительных нейронов приводит к формированию и поддержанию невропатической боли, которая обычно, как полагают, ассоциирована с повышением активности натриевых каналов в поврежденном нерве. (Wood et al., Curr Opin Pharmacol. 2001 Feb; 1(1):17-21; Baker et al., TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22(1): 27-31). Стандарты лечения невропатической боли значительно варьируются в зависимости от конкретного состояния, однако способами терапии первой линии, как правило, являются прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты (например амитриптилин) и лекарственные средства SRI/NRI (например, дулоксетин). Пациентам, рефрактерным к этим способам терапии, обычно назначают опиаты в низкой дозе (например гидрокодон).

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения рассеянного склероза.

Последние данные указывают на потенциальную роль Nav1.8 при рассеянном склерозе. Экспрессия Nav1.8 в мозжечке идентифицирована в тканях, полученных в моделях рассеянного склероза на животных (модель EAE), и из головного мозга пациентов, страдающих от рассеянного склероза (MS) (Shields et al., Ann Neurol. 2012 Feb; 71(2):186-94; Black et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 10;97(21):11598-602). Также два полиморфизма SCN10A продемонстрировали выраженную ассоциацию с MS (Roostaei et al., Neurology. 2016 Feb 2; 86 (5):410-7). Когда Nav1.8 сверхэкспрессируется в мозжечке, у мышей развивается связанные с атаксией двигательные дефициты, которые облегчаются пероральной доставкой селективного низкомолекулярного антагониста Nav1.8 (Shields et al., PLoS One. 2015 Mar 6; 10(3)). Эти испытания указывают на то, что антагонист Nav1.8 может быть полезной терапией для лечения симптомов, связанных с рассеянным склерозом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения астмы. Астма вызывается воспалением дыхательных путей, при котором дыхательные пути индивидуума становятся гиперчувствительными, узкими и опухшими, что затрудняет дыхание. Эти симптомы, как правило, запускаются аллергической реакцией (Nair P et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May - Jun; 5(3):649-659). В доклинической модели астмы удаление содержащих Nav1.8 нейронов или ингибирование нервных волокон посредством низкомолекулярных веществ снижает воспаление дыхательных путей и инфильтрацию иммунных клеток (Talbot et al., Neuron. 2015 Jul 15;87(2):341-54). Селективные антагонисты Nav1.8 могут быть пригодными в качестве терапии для

предупреждения гиперчувствительности дыхательных путей, вызываемой инфильтрацией иммунных клеток.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными для лечения пруригита. Прурит, также широко известный как зуд, от которого страдает приблизительно 4% общей популяции, представляет собой неприятное ощущение, которое вызывает желание или рефлекс чесания и считается близкородственным боли (Luo et al., *Cell Mol Life Sci.* 2015 Sep;72 (17): 3201-23). Теории происхождения зуда предполагают слабую низкочастотную активацию ноцирецепторов (воспринимающие боль нейроны); однако описано, что некоторые афференты предпочтительно отвечают на гистамин, который индуцирует зуд (Schmelz et al., *J Neurosci.* 1997 Oct 15; 17(20):8003-8). В то же время было обнаружено, что отвечающие на гистамин нейроны также отвечают на капсаицин, который вызывает боль (McMahon et al., *Trends in Neuroscience* 1992, 15:497-501). Известно, что как представители семейства транзиторного рецепторного потенциала (TRP), так и фактор роста нервов (NGF), играют роль в зуде и боли, и в клинике оба заболевания лечат терапевтическими средствами, такими как габапентин и антидепрессанты. Таким образом, продолжают считать, что основополагающие механизмы боли и зуда являются в высокой степени взаимосвязанными и комплексными, и различие путей с общей селективностью и селективностью к зуду остается проблематичным (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jul; 7(7):535-47). Роль Nav1.8 в зуде исследовали с использованием мышей с трансгенной экспрессией конститутивно активной формы серин/треониновой киназы BRAF в Nav1.8-экспрессирующих нейронах. Это приводило к усиленной возбудимости прурицепторов и поведению с усиленным индуцированным и спонтанным чесанием (Zhao et al., 2013). В коже пруригены высвобождаются из кератиноцитов, лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов в ходе воспаления. Эти молекулы действуют непосредственно на свободные нервные окончания, которые экспрессируют Nav1.8, индуцируя зуд (Riol-Blanco et al., *Nature.* 2014 Jun 5; 510 (7503):157-61). Хронический и острый зуд может возникать в результате множества различных повреждений, заболеваний и нарушений, и может быть классифицирован как дермальный или пруритоцептивный, нейрогенный, нейропатический или психогенный: зуд может возникать в результате как системных нарушений, нарушений кожи, так и физического или химического повреждения кожи. Патологические состояния, такие как сухость кожи, экзема, псориаз, ветрянка, крапивница, чесотка, почечная недостаточность, цирроз, лимфома, дефицит железа, диабет, менопауза, полицитемия, уремия и гипертиреозидизм, могут вызывать зуд, также как и заболевания нервной системы, такие как опухоли, рассеянный склероз, периферическая невропатия, сдавление нерва и бред, связанный с обсессивно-компульсивными нарушениями. Лекарственные средства, такие как опиоиды и хлороквин, также могут вызывать зуд (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jul;7(7):535-47). Зуд после ожога часто является чрезвычайно серьезной клинической проблемой, поскольку он препятствует процессу заживления, вызывая образование перманентных рубцов и негативно влияя на качество жизни (Van Loey et al., *Br J Dermatol.*

2008 Jan;158(1):95-100).

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединений и фармацевтическим композициям, содержащим соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть пригодными для лечения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для производства лекарственного средства для лечения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний у пациента, являющегося человеком или другим млекопитающим.

Способ лечения болевых состояний включает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. Способ лечения зудящего состояния включает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. Способ лечения кашлевого состояния включает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. Другие медицинские применения соединений по настоящему изобретению описаны в настоящем описании.

Термин "болевое состояние", как используют в рамках изобретения, включает, но не ограничиваются ими, острую боль, периоперационную боль, дооперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль в нижних отделах спины, фантомную боль в конечностях, хроническую боль в области таза, вульводинию, комплексный регионарный болевой синдром и сходные невралгии, боль, ассоциированную со злокачественной опухолью и химиотерапией, боль, ассоциированную с ВИЧ, и индуцируемую лечением ВИЧ невропатию, повреждение нервов, авульсии корешков, болезненную травматическую мононевропатию, болезненную полиневропатию, эритромелалгию, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство, невропатию тонких волокон, синдром жжения полости рта, центральные болевые синдромы (потенциально вызываемые практически любым повреждением на уровне нервной системы), послеоперационные болевые синдромы (например, постмастэктомический синдром, постторакалотомический синдром, боль культи)), боль в костях и суставах (остеоартрит), боль от повторяющихся движений, зубную боль, миофасциальную боль (травма мышцы, фибромиалгия), периоперационную боль (общая хирургия, гинекологическая), хроническую боль, дисменорею, боль, ассоциированную со стенокардией, воспалительную боль различного происхождения (например, остеоартрит,

ревматоидный артрит, ревматическое заболевание, теносинит и подагра), тендинит или бурсит плеча, подагрический артрит и ревматическую полимиалгию, первичную гипералгезию, вторичную гипералгезию, первичную аллодинию, вторичную аллодинию или другую боль, вызываемую центральной сенситизацией, комплексный регионарный болевой синдром, хроническую артритическую боль и родственные невралгии, острую боль, мигрень, мигренозную головную боль, головную боль, кластерную головную боль, несосудистую головную боль, травматическое повреждение нервов, сдавление или ущемление нервов, и боль при невrome.

Термин "зудящее состояние" или "пруритическое расстройство", как используют в рамках изобретения, включает, но не ограничивается ими, состояния с неприятным ощущением, которое вызывает желание чесаться, такие как хронический зуд.

Термин "кашлевое состояние" или "кашлевое нарушение", как используют в рамках изобретения, включает, но не ограничивается ими, хронический кашель, невропатический кашель или кашель вследствие неврологических состояний.

Лечение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторов $Na_v1.8$, относится к введению соединений по настоящему изобретению индивидууму с заболеванием, нарушением или состоянием. Одним из исходов лечения может быть уменьшение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим исходом лечения может быть облегчение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим исходом лечения может быть смягчение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим исходом лечения может быть подавление заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим исходом лечения может быть управление течением заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$.

Другим исходом лечения может быть предупреждение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$.

Предупреждение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, относится к введению соединений по настоящему изобретению индивидууму, имеющему риск заболевания, нарушения или состояния. Одним из исходов предупреждения может быть уменьшение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, у индивидуума, имеющего риск заболевания, нарушения или состояния. Другим исходом предупреждения может быть подавление заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, у индивидуума, имеющего

риск заболевания, нарушения или состояния. Другим исходом предупреждения может быть облегчение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, у индивидуума, имеющего риск заболевания, нарушения или состояния. Другим исходом предупреждения может быть смягчение заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, у индивидуума, имеющего риск заболевания, нарушения или состояния. Другим исходом предупреждения может быть управление течением заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, у индивидуума, имеющего риск заболевания, нарушения или состояния.

Одним из исходов лечения может быть уменьшение силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению. Другим исходом лечения может быть облегчение силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению. Другим исходом лечения может быть смягчение силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению. Другим исходом лечения может быть подавление силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению. Другим исходом лечения может быть контроль силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению. Другим исходом лечения может быть смягчение силы боли, испытываемой индивидуумом, относительно боли у этого индивидуума непосредственно до введения соединений по настоящему изобретению.

Другим исходом лечения может быть предупреждение усиления боли, испытываемой индивидуумом, после введения соединений по настоящему изобретению.

Предупреждение боли относится к введению соединений по настоящему изобретению для уменьшения боли у индивидуума, имеющего риск боли. Предупреждение включает, но не ограничивается ими, введение индивидууму до хирургической операции или другого ожидаемого болезненного события. Одним из исходов предупреждения может быть уменьшение боли у индивидуума, имеющего риск боли. Другим исходом предупреждения может быть подавление боли у индивидуума, имеющего риск боли. Другим исходом предупреждения может быть смягчение боли у индивидуума, имеющего риск боли. Другим исходом предупреждения может быть облегчение боли у индивидуума, имеющего риск боли. Другим исходом предупреждения может быть контроль боли у индивидуума, имеющего риск боли.

Под терминами "введение" и/или "проведение введения" соединения следует понимать предоставление соединения по изобретению или пролекарства соединения по изобретению индивидууму или млекопитающему, нуждающемуся в лечении.

Введение соединения структурной формулы I для применения на практике настоящих способов терапии проводят путем введения эффективного количества соединения структурной формулы I млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике. Необходимость в профилактическом введении в соответствии со способами по настоящему изобретению определяется с использованием хорошо известных факторов риска. Эффективное количество индивидуального соединения определяется в итоговом анализе ответственным врачом или ветеринаром, однако оно зависит от таких факторов, как конкретное заболевание, подвергаемое лечению, тяжесть заболевания и другие заболевания или состояния, от которых страдает пациент, выбранный путь введения других лекарственных средств и сопутствующие способы лечения, которые могут потребоваться пациенту, и другие факторы, учитываемые врачом.

Пригодность настоящих соединений при этих заболеваниях или нарушениях может быть продемонстрирована в моделях заболевания на животных, которые описаны в литературе.

Введение и диапазоны доз

Для предоставления млекопитающему, особенно человеку, эффективной дозы соединения по настоящему изобретению можно использовать любой подходящий путь введения. Например, можно использовать пероральный, внутривенный, инфузионный, подкожный, чрескожный, внутримышечный, внутрикожный, чресслизистый, внутрислизистый, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный путь и т.п. Дозированные формы включают таблетки, лепешки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

При лечении или предупреждении нарушений, заболеваний и/или состояний, которые требуют ингибирования активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$, подходящий уровень дозировки, как правило, составляет приблизительно от 0,0001 до 500 мг на кг массы тела пациента в сутки, которые можно вводить посредством однократных или многократных доз. В одном варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,001 до 500 мг на кг массы тела пациента в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,001 до приблизительно 250 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,05 до 100 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,05 до 0,5 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,5

до 5 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 5 до 50 мг/кг в сутки. Для перорального введения композиции предпочтительно предоставляют в форме таблеток, содержащих от 0,01 до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента, для симптоматической коррекции дозировки у пациента, подвергаемого лечению. Соединения можно вводить в режиме от 1 до 8 раз в сутки; предпочтительно от 1 до 4 раз в сутки; более предпочтительно один или два раза в сутки. Этот режим дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Однако будет понятно, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для конкретного пациента могут варьироваться и зависят от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, путь и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, которому проводят терапию.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в фармацевтических композициях, содержащих (а) соединение(я) или его фармацевтически приемлемые соли, и (b) фармацевтически приемлемый носитель. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в фармацевтических композициях, которые включают один или несколько других активных фармацевтических ингредиентов. Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в фармацевтических композициях, в которых соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль является единственным активным ингредиентом.

Подразумевается, что термин "композиция", как в "фармацевтической композиции", охватывает продукт, содержащий активный ингредиент(ы) и инертный ингредиент(ы), которые составляют носитель, а также любой продукт, который является результатом, прямо или непрямо, комбинирования, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких из ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную путем смешения соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые также могут быть пригодными для лечения или смягчения заболеваний или состояний, при которых являются полезными соединения по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, обычно используемых для них, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. При лечении пациентов, которые имеют

болевые состояния, зудящие состояния и кашлевые состояния, обычно вводят более одного лекарственного средства. Соединения по настоящему изобретению обычно можно вводить пациенту, который уже принимает одно или несколько других лекарственных средств от этих состояний. Часто соединения вводят пациенту, которого уже лечат одним или несколькими соединениями против боли, когда боль у пациента недостаточно отвечает на лечение.

Комбинированная терапия также включает способы терапии, при которых соединение по настоящему изобретению и одно или несколько других лекарственных средств вводят по разным перекрывающимся схемам. Также предусматривается, что при использовании в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, соединение по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты могут использоваться в более низких дозах, чем когда каждый из них применяется по отдельности. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению.

Примеры других активных ингредиентов, которые можно вводить в комбинации с соединением по настоящему изобретению, и вводить либо отдельно, либо в той же фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими:

- (i) опиоидный агонист;
 - (ii) опиоидный антагонист;
 - (iii) антагонист кальциевого канала;
 - (iv) агонист рецептора NMDA;
 - (v) антагонист рецептора NMDA;
 - (vi) селективный ингибитор COX-2;
 - (vii) NSAID (нестероидное противовоспалительное средство);
 - (viii) болеутоляющее средство;
 - (ix) ингибитор натриевых каналов;
 - (x) антитело против NGF;
 - (xi) ингибитор $Na_v1.7$;
 - (xii) ингибитор HCN;
 - (xiii) антагонист TRPV1;
 - (xiv) биологическое средство, направленное на $Na_v1.7$; и
 - (xv) биологическое средство, направленное на $Na_v1.8$; и
- их фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- (1) соединение по п.1 формулы изобретения или его фармацевтически приемлемую соль;
- (2) одно или несколько соединений или их фармацевтически приемлемых солей, выбранных из группы, состоящей из:

- (i) опиоидного агониста;
- (ii) опиоидного антагониста;
- (iii) антагониста кальциевых каналов;
- (iv) агониста рецепторов NMDA;
- (v) антагониста рецепторов NMDA;
- (vi) селективного ингибитора COX-2;
- (vii) NSAID (нестероидное противовоспалительное средство);
- (viii) болеутоляющего средства;
- (ix) ингибитора натриевых каналов;
- (x) антитела против NGF;
- (xi) ингибитора $Na_v1.7$;
- (xii) ингибитора HCN;
- (xiii) антагониста TRPV1;
- (xiv) биологического средства, направленного на $Na_v1.7$; и
- (xv) биологического средства, направленного на $Na_v1.8$; и
- их фармацевтически приемлемые соли; и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель.

Биологическое средство, направленное на $Nav1.7$, означает белок, включая, но не ограничиваясь ими, антитела, нанотела и пептиды, которые ингибируют функцию канала $Nav1.7$. Биологическое средство, направленное на $Nav1.8$, означает белок, включая, но не ограничиваясь ими, антитела, нанотела и пептиды, которые ингибируют функцию канала $Nav1.8$.

Конкретные соединения для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению включают: ингибиторы натриевых каналов, включая, но не ограничиваясь ими, лидокаин, включая лидокаиновый пластырь; трициклические антидепрессанты, включая, но не ограничиваясь ими, amitriptilin; и лекарственные средства SRI/NRI, включая, но не ограничиваясь ими, дулоксетин.

Подходящие опиоидные агонисты включают, но не ограничиваются ими, кодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, нальбуфин, пентазоцин и трамадол.

Подходящие опиоидные антагонисты включают, но не ограничиваются ими, налтрексон и налоксон.

Подходящие антагонисты кальциевых каналов включают, но не ограничиваются ими, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, габапентин, израдипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, прегабалин, верапамил и зиконотид.

Подходящие антагонисты рецепторов NMDA включают, но не ограничиваются ими, кетамин, метадон, мексаметин, амантадин и декстрометорфан.

Подходящие ингибиторы COX-2 включают, но не ограничиваются ими, целекоксиб, эторикоксиб и парекоксиб.

Подходящие NSAID или нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, аспирин, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенопрофин, флубипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамовую кислоту, мефенаминовую кислоту, мелоксикам, напроксен, напроксен натрия, оксапрозин, пироксикам, сулиндак и толметин.

Подходящие болеутоляющие средства включают, но не ограничиваются ими, ацетаминофен и дулоксетин.

Описанные выше комбинации включают комбинации соединения по настоящему изобретению не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями. Неограничивающие примеры включают комбинации соединений с двумя или более активными соединениями, выбранными из: опиоидных агонистов; опиоидных антагонистов; антагонистов кальциевых каналов; агонистов рецепторов NMDA; антагонистов рецепторов NMDA; селективных ингибиторов COX-2; NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) и болеутоляющего средства.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут использоваться в комбинации с терапией посредством стимуляции спинного мозга и терапией посредством кожной стимуляции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ заболевания, нарушения или состояния, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или имеющему риск развития опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ заболевания, терапевтически эффективного количества ингибитора активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и некоторого количества одного или нескольких активных ингредиентов, так чтобы вместе они обеспечивали эффективное облегчение.

В следующем аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и один или несколько активных ингредиентов вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Таким образом, в соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предусматривается применение ингибитора активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и одного или нескольких активных ингредиентов для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$. Таким образом, в следующем или альтернативном аспекте настоящего изобретения предусматривается продукт, содержащий ингибитор активности натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ и один или несколько активных ингредиентов в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, опосредуемого активностью натриевых ионных каналов $Na_v1.8$. Такой комбинированный препарат может иметь

форму, например, сдвоенной упаковки.

Будет понятно, что для лечения или предупреждения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний соединение по настоящему изобретению может использоваться совместно с другим фармацевтическим средством, эффективным для лечения этого заболевания, нарушения или состояния.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения по настоящему изобретению и количества другого фармацевтического средства, эффективных для лечения этого нарушения, заболевания или состояния, так чтобы вместе они обеспечивали эффективное облегчение.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, некоторого количества соединения по настоящему изобретению и некоторого количества другого фармацевтического средства, пригодного для лечения этого конкретного состояния, нарушения или заболевания, так чтобы вместе они обеспечивали эффективное облегчение.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения структурной формулы I, которое индуцирует биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы, животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, медицинский врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов подвергаемого лечению нарушения. Новые способы лечения по настоящему изобретению направлены на нарушения, известные специалистам в данной области. Термин "млекопитающее" включает людей и животных-компаньонов, таких как собаки и кошки.

Соотношение масс соединения формулы I и второго активного ингредиента может варьироваться и зависит от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, используют эффективную дозу каждого ингредиента. Таким образом, например, когда соединение формулы I комбинируют с ингибитором COX-2, соотношение масс соединения формулы I и ингибитора COX-2 в основном находится в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, предпочтительно от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации соединения формулы I и других активных ингредиентов, как правило, находится в пределах вышеупомянутого диапазона, однако в каждом случае должна использоваться эффективная доза каждого активного ингредиента.

Способы синтеза

Приведенные ниже схемы реакции и примеры иллюстрируют способы, которые могут использоваться для синтеза соединений структурной формулы I, описанных в настоящем описании. Эти схемы реакции и примеры предоставлены для иллюстрации, и их не следует истолковывать как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Все заместители являются такими, как определено выше, если нет иных указаний. Для

получения соединений структурной формулы I можно использовать несколько стратегий на основе синтетических преобразований, известных из литературы по органическому синтезу. Объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

Оборудование

Обращенно-фазовую хроматографию проводили на Gilson GX-281, оборудованном колонкой, выбранной из следующих: Phenomenex Synergi C18 (150 мм × 30 мм × 4 микрон), YMC-Actus Pro C18 (150 мм × 30 мм × 5 микрон), Xtimate C18 (150 мм × 25 мм × 5 микрон), Boston Green ODS (150 мм × 30 мм × 5 микрон), XSELECT C18 (150 мм × 30 мм × 5 микрон) и Waters XSELECT C18 (150 мм × 30 мм × 5 микрон). Условия включали либо высокое значение pH (элюент 0-100% ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% об./об. 10 мМ NH₄CO₃ или 0,05% NH₄OH) или низкое значение pH (элюент 0-95% ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% об./об. TFA), и они указаны для некоторых примеров.

Хиральное разделение SFC проводили на Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II), THAR80 prep SFC или Waters SFC (80, 200 или 350) с использованием следующих условий: хиральный способ A: колонка AD-H, 30% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ B: колонка IC, 45% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ C: колонка AD-H, 30% EtOH/CO₂; хиральный способ D: колонка AD-H, 25% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ E: колонка AD-H, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO₂; хиральный способ F: колонка WHELK-01, 30% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ G: колонка AD-H, 20% MeOH/CO₂; хиральный способ H: колонка OJ-H, 25% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ I: колонка AD-H, 40% EtOH/CO₂; хиральный способ J: колонка OJ-H, 15% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ K: колонка IG-3, 40% EtOH/CO₂; хиральный способ L: колонка AD-H, 30% MeOH/CO₂; хиральный способ M: колонка AD-H, 30% MeOH (0,05% DEA)/CO₂; хиральный способ N: колонка OJ-H, 20% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ O: колонка AD-H, 15% MeOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ P: колонка AD-H, 30% MeOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ Q: колонка AD-H, 25% MeOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ R: колонка OD-H, 25% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ S: колонка WHELK-01, 50% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ T: колонка AD-H, 20% EtOH/CO₂; хиральный способ U: колонка AS-H, 25% MeOH/CO₂; хиральный способ V: колонка AD-H, 40% MeOH/CO₂; хиральный способ W: колонка OJ-H, 15% MeOH/CO₂; хиральный способ X: колонка IA, 40% MeOH/CO₂; хиральный способ Y: колонка AD-H, 40% MeOH (0,05% DEA)/CO₂; хиральный способ Z: колонка AS-H, 20% MeOH/CO₂; хиральный способ AA: колонка AD-H, 35% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ AB: колонка AD-H, 35% MeOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ AC: колонка IC, 30% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ AD: колонка OD-H, 40% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)/CO₂; хиральный способ AE: колонка OD-H, 30% EtOH/CO₂; хиральный способ AF: колонка AD-H, 35% EtOH/CO₂; хиральный способ AG: колонка AD-H, 13% MeOH/CO₂; хиральный способ AH: колонка AD-H, 15-25% MeOH/CO₂; хиральный способ AI: колонка OJ-H, 15-25% MeOH/CO₂; хиральный способ AJ: колонка IC, 20% MeOH/CO₂; хиральный способ

AK: Chiral Technologies SFC-B (P4VP), 10% MeOH/CO₂; хиральный способ AL: колонка OJ-H, 10% MeOH/CO₂; хиральный способ AM: колонка AD-H, 10% MeOH/CO₂; хиральный способ AN: колонка AD-H, 35% MeOH/CO₂; хиральный способ AO: колонка AD-H, 5% MeOH/CO₂; хиральный способ AP: колонка AD-H, 25% EtOH/CO₂; хиральный способ AQ: колонка WHELK-01, 20% EtOH/CO₂; хиральный способ AR: колонка OD-H, 15% EtOH/CO₂.

Определение LC/MS проводили на системе Waters Classing Aquity, оборудованной детекторами TUV и MS и масс-спектрометром SQD, Shimadzu 20 UV 254 и 220 нм с масс-спектрометром Shimadzu 2010 или 2020, или Agilent 1200 HPLC, оборудованной DAD/ELSD и G6110 MSD, с использованием одних из следующих условий: 1) колонка Ascentis Express C18 (3×50 мм) 2,7 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей A: 0,05% TFA в воде и B: 0,05% TFA в ацетонитриле с градиентом от 90:10 (A:B) до 5:95 (A:B) в течение 6 мин при скорости потока 1,8 мл/мин, УФ-детекция при 210 нм; 2) колонка Aquity BEH C18, (1,0×50 мм) 1,7 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей A: 0,05% TFA в воде и B: 0,05% TFA в ацетонитриле с градиентом от 90:10 (A:B) до 5:95 (A:B) в течение 2 мин при скорости потока 0,3 мл/мин, УФ-детекция при 215 нм; 3) колонка Agilent YMC J'Sphere H-80 (3×50 мм) 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей A: 0,1% TFA в воде и B: ацетонитрил с градиентом от 95:5 (A:B) до 0:100 (A:B) в течение 3,6 мин и 0:100 (A:B) в течение 0,4 мин при скорости потока 1,4 мл/мин, УФ-детекция при 254 и 220 нм и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 1100; 4) колонка Agilent TC-C18 (2,1×50 мм) 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей A: 0,0375% TFA в воде и B: 0,01875% TFA в ацетонитриле с градиентом от 90:10 (A:B) в течение 0,4 мин до от 90:10 до 0:100 (A:B) в течение 3 мин и 10:90 (A:B) в течение 0,6 мин при скорости потока 0,8 мл/мин, УФ-детекция при 254 и 220 нм и квадрупольный масс-спектрометр Agilent 6110.

Данные протонного или ¹H-ЯМР получали с использованием ЯМР-спектрометра Varian Unity-Inova 400 МГц, оборудованного зондом Varian 400 ATB PFG 5 мм, Nalorac DBG 400-5 или Nalorac IDG 400-5, спектрометра MR Varian-400MHz, оборудованного зондом Auto X ID PFG 5 мм, спектрометра Varian 400MHz VNMRs, оборудованного зондом PFG 4Nuc 5 мм, или спектрометра Bruker AvanceIII 500MHz, оборудованного зондом PABBO 5 мм, в соответствии со стандартными аналитическими способами, если нет иных указаний, и результаты спектрального анализа приведены. Величины химического сдвига (δ) приведены в единицах дельта (δ), миллионных долях (м.д.). Химические сдвиги для спектров ¹H-ЯМР приведены относительно сигналов для остаточного нейдетерированного растворителя (CDCl₃, приводимый при δ 7,26 м.д.; DMSO d-6, приводимый при δ 2,50 м.д., и CD₃OD, приводимый при δ 3,31 м.д.). Множества приводятся с использованием следующих сокращенных обозначений: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, дд=дублет дублетов, м=мультиплет или перекрывание неэквивалентных резонансов. Константы взаимодействия (J) приведены в Герцах (Гц).

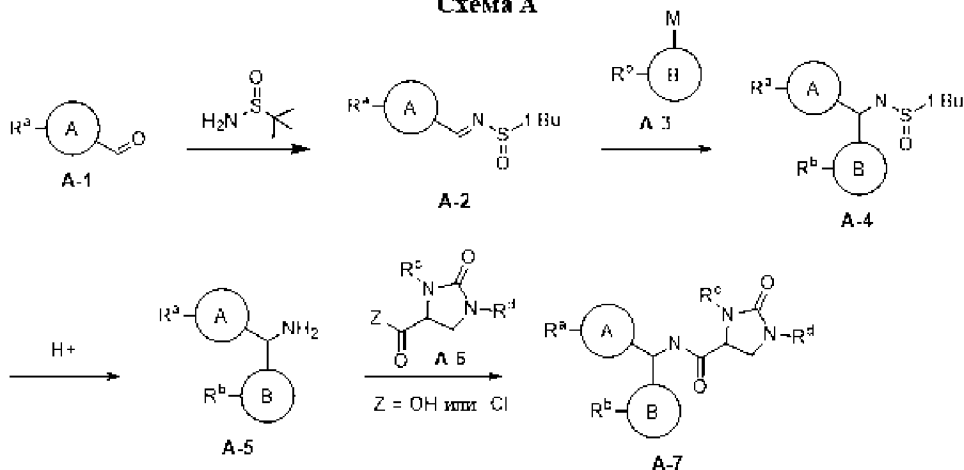
Сокращенные обозначения

AcOH означает уксусную кислоту; водн. означает водный; OAc означает ацетат; BH_3 DMS означает диметилсульфид борана; Boc означает трет-бутоксикарбонил; Выч. означает вычисленный; CDI означает 1,1'-карбонилдиимидазол, DAST означает трифторид диэтиламиносеры; DCE означает дихлорэтан; DCM означает дихлорметан; DEA означает диэтаноламин; деоксофтор означает трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры; DIEA означает N, N-диизопропилэтиламин; DMA означает диметилацетамид; DME означает диметоксиэтан; DMF означает диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; dppe означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; EDC означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; Et_2O означает диэтиловый эфир; EtOAc означает этилацетат; EtOH означает этанол; г означает граммы; ч означает час(ы); HATU означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; Hex означает гексан; HOAt означает 1-гидрокси-7-азабензотриазол; ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; IPA означает изопропиловый спирт; iPrMgCl означает хлорид изопропилмагния; iPrMgCl-LiCl означает комплекс хлорид изопропилмагния-хлорид лития; л означает литр; LAlH означает алюмогидрид лития; LC/MS означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; LRMS означает масс-спектрометрию низкого разрешения; М означает молярный; Me представляет собой метил; MeOH означает метанол; MeCN означает ацетонитрил; мг означает миллиграммы; мл означает миллилитры; ммоль означает миллимолярный; NaHMDS означает бис(триметилсилил)амид натрия; NH_4OAc означает ацетат аммония, NMO означает N-оксид 4-метилморфолина; NMP означает N-метилпирролидон; PCC означает хлорхромат пиридиния; Pd/C означает палладий на угле; Pd(dppe)Cl_2 означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); $\text{Pd(PPh}_3)_4$ означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0); $\text{Pd(tBu}_3\text{P)}_2$ означает бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0); PE означает петролейный эфир; PG означает защитную группу; преп. означает препаративный; к.т. или К.Т. означает комнатную температуру; насыщ. означает насыщенный; SFC означает суперкритическую жидкостную хроматографию; ТЗР означает 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид; TBAF означает фторид тетрабутиламмония; tBuXPhos Pd G3 означает метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II); TEA означает триэтиламин; THF означает тетрагидрофуран; Ti(OEt)_4 означает этоксид титана (IV); Ti(OiPr)_4 означает изопропоксид титана (IV); TLC означает тонкослойную хроматографию; TMS-диазометан означает триметилсилилдиазометан; и УФ означает ультрафиолет.

Как проиллюстрировано на схеме А, как правило, соединения по изобретению можно получать посредством конденсации между надлежащим образом функционализированным альдегидом А-1 и трет-бутансульфинамидом с использованием дегидратирующих агентов, таких как Ti(OEt)_4 или Ti(OiPr)_4 , с получением промежуточного соединения А-2. Затем промежуточное соединение А-2 можно

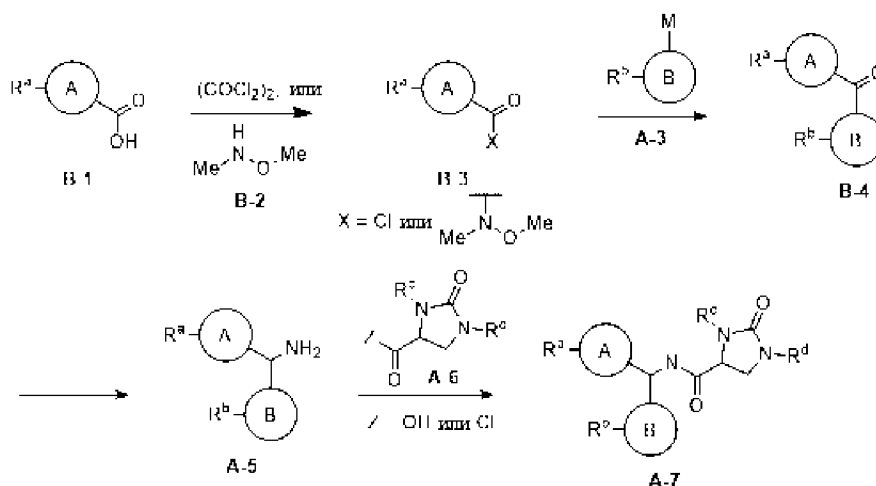
подвергать реакции с различными металлоорганическими нуклеофилами А-3 с получением промежуточного соединения А-4, из которого можно удалять защитную группу в кислых условиях с получением аминов формулы А-5. Затем амин А-5 можно приводить в контакт с имидазолидоном А-6 с использованием условий сочетания амидов ($Z=OH$) или реакций нуклеофильного замещения ($Z=Cl$) с получением соединений формулы А-7. В некоторых вариантах осуществления может потребоваться удаление защитной группы, такой как Вос, в ходе синтеза. Альдегиды типа А-1 и металлоорганические соединения типа А-3 являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из соответствующих промежуточных соединений.

Схема А



Как проиллюстрировано на схеме В, как правило, соединения по изобретению можно получать посредством активации надлежащим образом функционализированной карбоновой кислоты В-1 посредством либо $(COCl)_2$, либо реакции сочетания амидов с амином В-2 с получением промежуточных соединений В-3. После этого эти промежуточные соединения становятся пригодными для реакции с различными металлоорганическими нуклеофилами А-3 для получения промежуточного соединения В-4. Затем промежуточное соединение В-4 можно подвергать реакции восстановительного аминирования в присутствии источника амина и восстановителя с получением промежуточных соединений А-5. В некоторых случаях трет-бутансульфинамид использовали в качестве источника амина, и это требовало удаления защитной группы (в кислой среде) после восстановительного аминирования. Затем амин А-5 можно было приводить в контакт с имидазолидоном А-6 с использованием условий сочетания амидов ($Z=OH$) или реакций нуклеофильного замещения ($Z=Cl$) с получением соединений формулы А-7. В некоторых вариантах осуществления в ходе синтеза может потребоваться удаление защитной группы, такой как Вос. Карбоновая кислота типа В-1 и металлоорганические соединения типа А-3 являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из соответствующих промежуточных соединений.

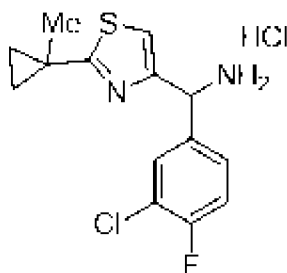
Схема В



ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Промежуточное соединение 1

Гидрохлорид (3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метанамина



Стадия 1: (R)-N-((2-хлортиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. 2-хлортиазол-4-карбальдегид (2,00 г, 13,6 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,64 г, 13,6 ммоль) отбирали в THF (68 мл), а затем добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,68 мл, 27,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем разбавляли рассолом, фильтровали через песок и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NH_4Cl , рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

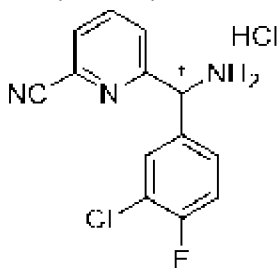
Стадия 2: (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-хлортиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. 2-хлор-1-фтор-4-йодбензол (3,1 мл, 24 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до 0°C , затем медленно добавляли $i\text{PrMgCl}$ (8,0 мл, 16 ммоль, 2 М в THF) в течение 5 мин. Эту смесь перемешивали в течение 15 мин, затем медленно добавляли раствор (R)-N-((2-хлортиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,0 г, 8,0 ммоль) в толуоле (100 мл) при -25°C . Затем смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь гасили 1 Н HCl и перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)тиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-хлортиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,1 г, 3,0 ммоль), Na₂CO₃ (0,95 г, 9,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,1 мг, 1,5 ммоль) и 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (1,3 мл, 6,0 ммоль) растворяли в THF (12 мл) и воде (3 мл), и дегазировали путем барботирования N₂ через раствор в течение 10 мин. Затем смесь нагревали до 110°C посредством облучения микроволновым излучением в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли насыщ. Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-75% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Раствор (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)тиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,1 ммоль) и тетрафторбората дифенилметилсульфония (0,42 г, 1,5 ммоль) в THF (12 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaHMDS (0,91 мл, 1,8 ммоль) в течение 5 мин при 0°C и реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. Смесь гасили добавлением MeOH и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: Гидрохлорид (3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метанамина. Раствор (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,52 г, 0,85 ммоль) в EtOAc (12 мл) охлаждали до 0°C. Затем газообразный HCl барботировали через смесь в течение 15 секунд до насыщения. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 2A Гидрохлорид (R или S)-6-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)пиколинитрила



Стадия 1: (R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 6-бромпиридинальдегида (1,0 г, 5,4 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,78 г, 6,4 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (2,2 мл, 11 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем разбавляли EtOAc, промывали рассолом и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

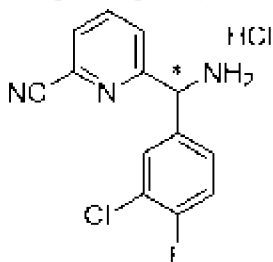
Стадия 2: (R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,75 г, 2,6 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли бромид (3-хлор-4-фторфенил)магния (7,8 мл, 7,8 ммоль, 1 М) при -45°C. Смесь перемешивали при -45°C в течение 2 ч, затем гасили насыщ. NH₄Cl. Затем смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (2:1 EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (R)-N-(-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,13 г, 0,32 ммоль) и Zn(CN)₂ (0,19 г, 1,6 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли Pd(tBu₃P)₂ (45 мг, 0,089 ммоль). Смесь нагревали до 130°C в течение 10 мин посредством микроволнового излучения. Затем реакцию смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 55:45 до 35:65; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный диастереомер 2A1 (R)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Стадия 4: (R или S)-6-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)пиколинонитрил. Раствор 2A1 (R)-N-(-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,22 г, 0,60 ммоль) в HCl (0,50 мл, 2,0 ммоль, 4 Н в MeOH) и THF (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве соли хлористоводородной кислоты.

Промежуточное соединение 2B

Гидрохлорид (R или S)-6-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)пиколинонитрила



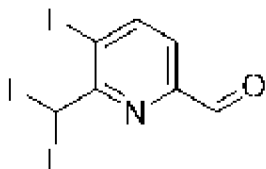
Стадия 1: (R)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,13 г, 0,32 ммоль, полученный как промежуточное соединение 2A) и Zn(CN)₂ (0,19 г, 1,6 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли Pd(tBu₃P)₂ (45 мг, 0,089 ммоль). Смесь нагревали до 130°C в течение 10 мин посредством микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и к фильтрату добавляли

воду, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 55:45 до 35:65; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения: второй элюированный диастереомер 2B1 (R)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Стадия 2: (R или S)-6-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)пиколинонитрил. Раствор 2B1 (R)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,22 г, 0,60 ммоль) в HCl (0,50 мл, 2,0 ммоль, 4 Н в MeOH) и THF (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 2B (R или S)-6-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)пиколинонитрила в качестве соли хлористоводородной кислоты.

Промежуточное соединение 3

6-(дифторметил)-5-фторпиколинальдегид



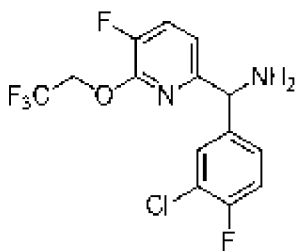
Стадия 1: 6-хлор-2-(дифторметил)-3-фторпиридин. К раствору 6-хлор-3-фторпиколинальдегида (2,0 г, 12 ммоль) в CHCl_3 (35 мл) медленно добавляли DAST (5,0 мл, 7,6 ммоль) при 0°C. Смесь дегазировали и вновь заполняли N_2 (три раза). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(дифторметил)-3-фтор-6-винилпиридин. К смеси 6-хлор-2-(дифторметил)-3-фторпиридина (2,2 г, 12 ммоль), трифтор(винил)бората калия (3,2 г, 24 ммоль) и K_2CO_3 (3,4 г, 24 ммоль) в THF (25 мл) и воде (0,1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (0,89 г, 1,21 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 6-(дифторметил)-5-фторпиколинальдегид. Смесь 2-(дифторметил)-3-фтор-6-винилпиридина (1,8 г, неочищенный), NMO (2,4 г, 21 ммоль) и OsO_4 (0,033 мл, 0,10 ммоль) в THF (25 мл) и воде (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли NaIO_4 (11 г, 52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 4

(3-хлор-4-фторфенил)(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)метанами



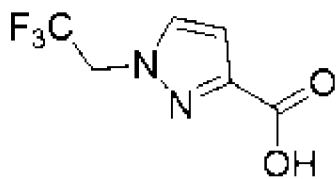
Стадия 1: 6-хлор-5-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамид. К смеси 6-хлор-5-фторпиколиновой кислоты (5,0 г, 28 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли CDI (5,5 г, 34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (3,3 г, 34 ммоль) и TEA (12 мл, 85 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-фтор-N-метокси-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколинамид. К смеси 6-хлор-5-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамида (3,0 г, 14 ммоль), tBuXPhos Pd G3 (1,0 г, 1,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,4 г, 29 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2,2,2-трифтор (1,1 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (3-хлор-4-фторфенил)(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)метанон. К раствору 4-бром-2-хлор-1-фторбензола (2,4 г, 12 ммоль) в THF (5 мл) добавляли iPrMgCl (6,5 мл, 8,5 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 5-фтор-N-метокси-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколинамида (1,5 г, 5,3 ммоль) в THF (5 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщ. NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (3-хлор-4-фторфенил)(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)метанамин. NH_4OAc (0,99 г, 13 ммоль) и NaBH_3CN (80 мг, 1,3 ммоль) добавляли к раствору (3-хлор-4-фторфенил)(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)метанона (0,30 г, 0,85 ммоль) в EtOH (5 мл) в 30-мл флаконе для обработки микроволновым излучением. Смесь перемешивали и нагревали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме, а затем обрабатывали 2 Н NaOH до pH >10. Затем раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

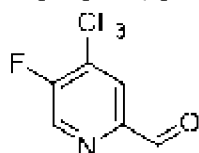
Промежуточное соединение 5

1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия 1: этил 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. К смеси метил 1H-пиразол-3-карбоксилата (1,0 г, 7,1 ммоль) и K_2CO_3 (2,0 г, 14 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (2,5 г, 11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (31% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота. К смеси этил 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль) в растворе EtOH (5 мл) и воды (5 мл) добавляли NaOH (0,36 г, 9,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток отбирали в EtOAc и промывали хлористоводородной кислотой (0,5 М). Органический отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 6

5-фтор-4-(трифторметил)пиколинальдегид

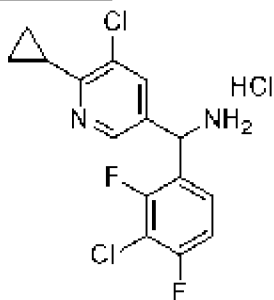
Стадия 1: 5-фтор-4-(трифторметил)-2-винилпиридин. К смеси 2-хлор-5-фтор-4-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 5,0 ммоль), трифтор(винил)бората калия (1,0 г, 7,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,4 г, 10 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,37 г, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-фтор-4-(трифторметил)пиколинальдегид. Смесь 5-фтор-4-(трифторметил)-2-винилпиридина (0,96 г crude), NMO (1,2 г, 10 ммоль) и OsO_4 (2,5 мл, 0,25 ммоль) в THF (20 мл) и воде (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем добавляли $NaIO_4$ (3,2 г, 15 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. К смеси добавляли воду, а затем экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в

заголовке соединения.

Промежуточное соединение 7

Гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)метанамина



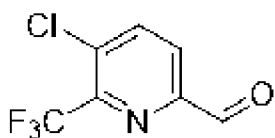
Стадия 1: 5-бром-3-хлор-2-циклопропилпиридин. Хлорид цинка (0,55 г, 4,0 ммоль) в THF (15 мл) добавляли к раствору циклопропилмагнийбромид (8,1 мл, 4,0 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли 2,5-дибром-3-хлорпиридин (1,0 г, 3,7 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,43 г, 0,37 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 5-бром-3-хлор-2-циклопропилпиридина (0,38 г, 1,7 ммоль) в THF (3 мл) добавляли iPrMgCl-LiCl (1,2 мл, 1,5 ммоль, 1,3 М в THF) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли смесь (R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,42 г, 1,5 ммоль, со стадии один примера 52A и 52B) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем разбавляли NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)метанамина. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,20 г, 0,46 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4 Н в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 8

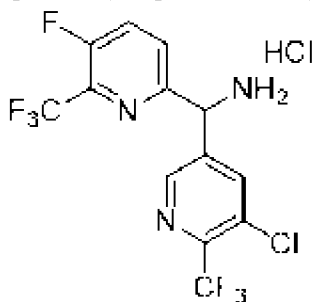
5-хлор-6-(трифторметил)пиколинальдегид



Промежуточное соединение 8 получали по методике, сходной с методикой для промежуточного соединения 6, начиная с 3,6-дихлор-2-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 9

Гидрохлорид (5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамина



Стадия 1: 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин. К раствору 3-хлор-2-(трифторметил)пиридина (2,0 г, 11 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (4,2 г, 17 ммоль) в гексане (30 мл) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,30 г, 1,1 ммоль) и тетрафторборат бис(1,5-циклооктадиен)родия (I) (0,37 г, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-8% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 3-хлор-5-йод-2-(трифторметил)пиридин. К раствору соединения 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 3,2 ммоль) в DME (15 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (2,2 г, 9,8 ммоль), CuI (0,062 г, 0,32 ммоль), 1,10-фенантролин (0,059 г, 0,32 ммоль) и K₂CO₃ (0,90 г, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (0-1% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

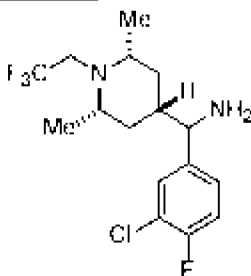
Стадия 3: (R)-N-((5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлор-5-йод-2-(трифторметил)пиридина (0,28 г, 0,91 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли комплекс iPrMgCl-LiCl (0,65 мл, 0,85 ммоль, 1,3 М в THF) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Затем добавляли (R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,18 г, 0,61 ммоль, со стадии 3 примера 7A и 7B) в толуоле (2 мл). Смесь перемешивали при -40°C, а затем медленно нагревали до 29°C и перемешивали при 29°C в течение 4 ч. Затем смесь

затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (33% $\text{EtOAc}:\text{PE}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: гидрохлорид (5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамина. К раствору (R)-N-((5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,24 г, 0,50 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4 Н в MeOH). Смесь перемешивали при к.т. в течение 11 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 10

(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метанамин



Стадия 1: метил цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилат. К смеси метил цис-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилата (0,20 г, 1,2 ммоль) и K_2CO_3 (0,32 г, 2,3 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,41 г, 1,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% $\text{EtOAc}:\text{PE}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновая кислота. К смеси метил цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилата (0,31 г, 1,2 ммоль) в MeOH (2,5 мл) и THF (2,5 мл) добавляли водн. NaOH (0,61 мл, 3,7 ммоль, 6 М) при 25°C . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, концентрировали в вакууме и отбирали в воду. Смесь экстрагировали DCM . Затем к водной смеси добавляли HCl (1 М) до $\text{pH} \sim 3$ и смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные слои EtOAc отделяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: цис-N-метокси-N,2,6-триметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид. К смеси цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,29 г, 1,2 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли ди-(1Н-имидазол-1-ил)метанон (0,24 г, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,14 г, 1,4 ммоль) и TEA (0,32 мл, 2,3 ммоль). Полученную

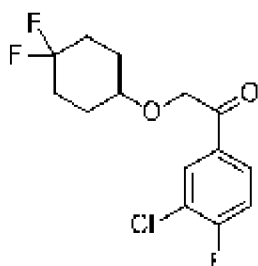
смесь перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метанон. К смеси цис-N-метокси-N,2,6-триметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксиамида (0,30 г, 1,0 ммоль) в THF (5 мл) добавляли бромид (3-хлор-4-фторфенил)магния (0,71 г, 3,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метанамин. К смеси (3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метанона (0,28 г, 0,77 ммоль) и NH_4OAc (0,89 г, 12 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли NaCNBH_3 (73 мг, 1,2 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при обработке микроволновым излучением при 130°C в течение 15 мин. Затем смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (10% DCM:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 11

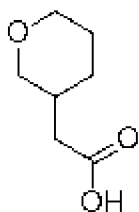
1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)окси)этан-1-он



Стадия 1: 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-дiazоэтан-1-он. Смесь 3-хлор-4-фторбензойной кислоты (1,0 г, 5,7 ммоль) в SOCl_2 (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток растворяли в THF (10 мл) и MeCN (10 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли TMS-дiazометан (5,7 мл, 11 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

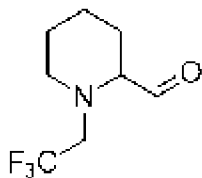
Стадия 2: 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-((4,4-дифторциклогексил)окси)этан-1-он. К смеси 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-дiazоэтан-1-она (0,10 г, неочищенный) и 4,4-дифторциклогексанола (0,10 г, 0,76 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли трифторметансульфонат индия(iii) (28 мг, 0,050 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме, а затем очищали посредством преп. TLC на силикагеле (1:5 EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 12

2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)уксусная кислота

Стадия 1: 2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)уксусная кислота. Метил 2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетат (0,60 г, 3,8 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), затем добавляли LiOH·H₂O (0,32 г, 7,6 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч, затем подкисляли 3 М HCl до pH=2 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 13

1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-карбальдегид

Стадия 1: трет-бутил 2-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору CDI (1,4 г, 8,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-(boc)пиперидин-2-карбоновую кислоту (1,0 г, 4,4 ммоль) при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли DIEA (2,3 мл, 13 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,64 г, 6,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (26% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-метокси-N-метилпиперидин-2-карбоксамид. К смеси трет-бутил 2-(метокси-(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,5 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (3,0 мл, 39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

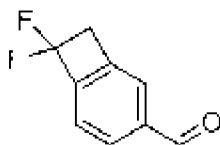
Стадия 3: N-метокси-N-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-карбоксамид. К смеси N-метокси-N-метилпиперидин-2-карбоксамида (0,22 г, неочищенный) и K₂CO₃ (0,35 г, 2,6 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,89 г, 3,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (15% EtOAc:PE) с

получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-карбальдегид. К смеси N-метокси-N-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-карбоксамида (1,2 г, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ЛАН (0,27 г, 7,1 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток разбавляли водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 14

7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид

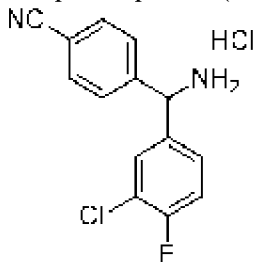


Стадия 1: 7,7-дифтор-3-йодбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен. Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной с методикой синтеза примера 30, начиная с 4-йод-2-метилбензойной кислоты.

Стадия 2: 7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид. К перемешиваемому раствору 7,7-дифтор-3-йодбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена (1,0 г, 4,0 ммоль) и THF (20 мл) при 0°C добавляли iPrMgCl (3,0 мл, 6,0 ммоль, 2,0 М в THF). Раствор перемешивали в течение 20 минут при 0°C, а затем добавляли DMF (0,92 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем гасили водн. HCl (1 Н), а затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 15

Гидрохлорид 4-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)бензонитрила



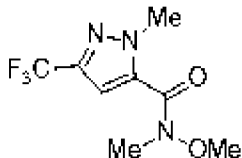
Стадия 1: (S)-N-(4-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. 4-формилбензонитрил (1,3 г, 10 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,2 г, 10 ммоль) отбирали в THF (50 мл), а затем добавляли Ti(OiPr)₄ (5,9 мл, 20 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли рассолом, фильтровали через песок и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NH₄Cl, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид 4-(амино(3-хлор-4-фторфенил)метил)бензонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной с методикой синтеза примера 29, начиная с (S)-N-(4-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Промежуточное соединение 16

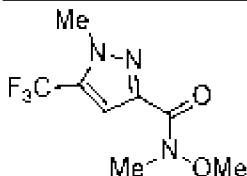
N-метокси-N,1-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной с синтезом примеров 66А и 66В, начиная с 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 17

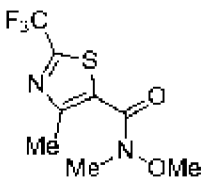
N-метокси-N,1-диметил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



T₃P® (6,1 мл, 10 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,2 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина HCl (0,50 г, 5,2 ммоль) в EtOAc (26 мл). Затем добавляли DIEA (2,7 мл, 15 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 12 ч. Затем реакцию смесь разбавляли насыщ. одноосновным фосфатом калия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 18

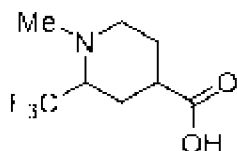
N-метокси-N,4-диметил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид



N-метокси-N,4-диметил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид получали по методике, сходной с синтезом промежуточного соединения 17, начиная с 4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 19

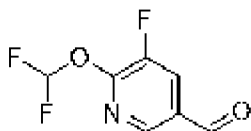
1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору 2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,3 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,36 мл, 6,3 ммоль, ледяная) и формальдегид (0,38 г, 13 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали при к.т. и добавляли NaBH₃CN (0,24 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, а затем гасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 20

6-(дифторметокси)-5-фторникотинальдегид

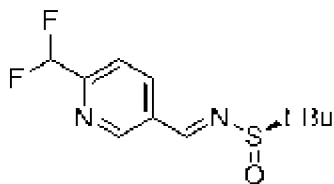


Стадия 1: 5-бром-2-(дифторметокси)-3-фторпиридин. К раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-ола (2,0 г, 10 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NaH (0,54 г, 14 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 минут, затем добавляли CsF (0,16 г, 1,0 ммоль), а затем капельно добавляли триметилсилил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (2,3 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем гасили H₂O и экстрагировали Et₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-(дифторметокси)-5-фторникотинальдегид. Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной синтезом промежуточного соединения 6, начиная с 5-бром-2-(дифторметокси)-3-фторпиридина.

Промежуточное соединение 21

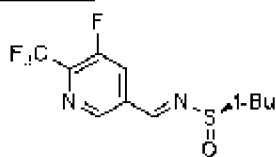
(R)-N-(((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В пробирку для обработки микроволновым излучением помещали 6-(дифторметил)никотинальдегид (1,0 г, 6,4 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,93 г, 7,6 ммоль) и Ti(OEt)₄ (4,0 мл, 19 ммоль). Смесь нагревали посредством обработки микроволновым излучением при 90°C в течение 25 мин. Затем добавляли воду и смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 22

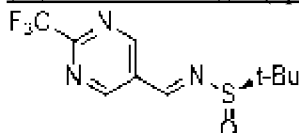
(R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной синтезом промежуточного соединения 21, начиная с 5-фтор-6-(трифторметил)никотинальдегида.

Промежуточное соединение 23

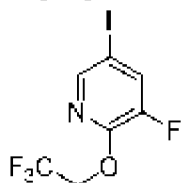
(R)-2-метил-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метилен)пропан-2-сульфинамид



Указанное в заголовке соединение получали по методике, сходной синтезом промежуточного соединения 21, начиная с 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбальдегида.

Промежуточное соединение 24

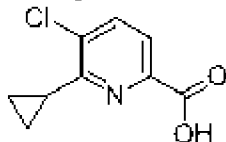
3-фтор-5-йод-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин



К раствору 2,3-дифтор-5-йодпиридина (3,1 г, 13 ммоль) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,1 мл, 14 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли NaNH (0,62 г, 16 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и рассолом. Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 25

5-хлор-6-циклопропилпиколиновая кислота



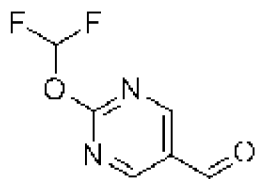
Стадия 1: метил 5-хлор-6-циклопропилпиколинат. К раствору метил 6-бром-5-хлорпиридин-2-карбоксилата (0,60 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,23 г, 2,6 ммоль), Cs₂CO₃ (1,6 г, 4,8 ммоль) и воду (0,2 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,16 г, 0,24 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-6-циклопропилпиколиновая кислота. К раствору метил 5-хлор-6-циклопропилпиколината (0,30 г, 1,4 ммоль) в THF (3 мл) добавляли воду (0,5 мл) и NaOH (0,12 г, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до к.т. и добавляли 1 М HCl в H₂O (2,9 мл, 2,9 ммоль). Затем реакционную смесь экстрагировали Et₂O, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26

2-(дифторметокси)пиримидин-5-карбальдегид



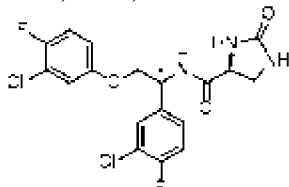
Стадия 1: 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидин. К раствору 5-бромпиримидин-2-ола (2,0 г, 11 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли K₂CO₃ (6,4 г, 46 ммоль) и этил 2-бром-2,2-дифторацетат (4,6 г, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(дифторметокси)пиримидин-5-карбальдегид. Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения 6, начиная с 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидина.

ПРИМЕРЫ

Примеры 1A и 1B

(S)-N-((R)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-он. Смесь 3-хлор-4-фторбензойной кислоты (5,0 г, 29 ммоль) в SOCl₂ (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в DCM (50 мл) и охлаждали до 0°C, а затем добавляли TMS-диазометан (43 мл, 86 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение 3 ч при к.т., а затем охлаждали до 0°C.

Затем осторожно добавляли HBr (20 мл, 120 ммоль), что сопровождалось выделением газа (N_2). После перемешивания в течение 30 минут избыток кислоты нейтрализовывали добавлением твердого Na_2CO_3 . Затем добавляли водный $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-он. К смеси 2-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-она (0,21 г, 0,82 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенола (0,10 г, 0,68 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (19 г, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-амин. NH_4OAc (0,44 г, 5,7 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0,036 г, 0,57 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-она (0,12 г, 0,38 ммоль) в EtOH (3 мл) в 40-мл флаконе для обработки микроволновым излучением. Смесь перемешивали при 130°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь концентрировали для удаления большей части EtOH, обрабатывали 2 Н NaOH до pH >10 и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

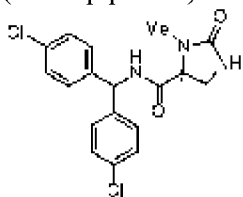
Стадия 4: (S)-N-((R и S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К смеси 2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-амин (0,12 г неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (59 мг, 0,45 ммоль) и DIEA (0,20 мл, 1,1 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли T_3P° (0,48 г, 0,75 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 40:60 до 30:70; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((R или S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ А) с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный диастереомер 1А (S)-N-((R или S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и второй элюированный диастереомер 1В (S)-N-((R или S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 1А: LRMS m/z (M+H): вычислено 430,1, найдено 430,0. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,61 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 1H), 7,26 (т, J=9,0 Гц,

1H), 7,16 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=3,0, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=3,5, 9,0 Гц, 1H), 5,36 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=6,5, 10,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,83 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=6,5, 9,0 Гц, 1H). Диастереомер 1B: LRMS m/z (M+H): вычислено 430,1, найдено 430,0. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 7,46 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,14 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,04 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=3,0, 6,0 Гц, 1H), 6,77-7,81 (м, 1H), 5,21 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=6,0, 9,0 Гц, 1H).

Примеры 2A и 2B

(R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



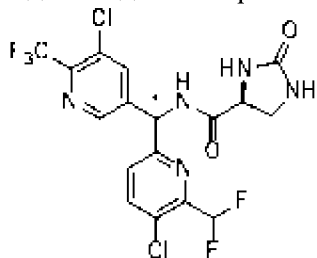
Стадия 1: (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (0,15 г, 1,0 ммоль), бис(4-хлорфенил)метанамина (0,30 г, 1,2 ммоль) и DIEA (0,57 мл, 3,2 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли T₃P® (1,3 г, 2,1 ммоль, 50% в DMF) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 5:95 до 95:5; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ B) с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный энантиомер 2A (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный энантиомер 2B (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Энантиомер 2A: LRMS m/z (M+H): вычислено 378,1, найдено 378,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,47-7,53 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 4H), 7,23-7,28 (м, 4H), 6,13-6,19 (м, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 3,54-3,59 (м, 1H), 3,14-3,22 (м, 1H), 2,62-2,66 (м, 3H). Энантиомер 2B: LRMS m/z (M+H): вычислено 378,1, найдено 378,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,47-7,53 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 4H), 7,23-7,27 (м, 4H), 6,13-6,19 (м, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,03-4,10 (м, 1H), 3,57 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,16-3,20 (м, 1H), 2,61-2,65 (м, 3H).

Примеры 3A и 3B

(S)-N-((R)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 3,6-дихлор-2-(дифторметил)пиридин. К смеси 3,6-дихлорпиколинальдегида (1,5 г, 8,5 ммоль) в CHCl_3 (35 мл) медленно добавляли DAST (3,4 мл, 26 ммоль) при 0°C . Смесь дегазировали и вновь заполняли N_2 (X3). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, а затем гасили NaHCO_3 и водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 3-хлор-2-(дифторметил)-6-винилпиридин. К смеси 3,6-дихлор-2-(дифторметил)пиридина (2,0 г, неочищенный) и K_2CO_3 (1,7 г, 12 ммоль) в диоксане (21 мл) и воде (4,2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,44 г, 0,61 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, а затем фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-хлор-6-(дифторметил)пиколинальдегид. Раствор 3-хлор-2-(дифторметил)-6-винилпиридина (1,5 г, неочищенный), NMO (1,9 г, 16 ммоль) и OsO_4 (0,025 мл, 0,079 ммоль) в THF (25 мл) и воде (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли NaIO_4 (8,5 г, 40 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R)-N-((5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 5-хлор-6-(дифторметил)пиколинальдегида (1,1 г, неочищенный) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 г, 8,6 ммоль) в THF (25 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,8 мл, 14 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (23% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (R)-N-((5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлор-5-йод-2-(трифторметил)пиридина (1,4 г, 4,5 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (3,1 мл, 4,1 ммоль, 1,3 М в THF) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли смесь (R)-N-((5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,60 г, 2,0 ммоль) в толуоле (3 мл) при -

40°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч, а затем концентрировали. Концентрат очищали хроматографией на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

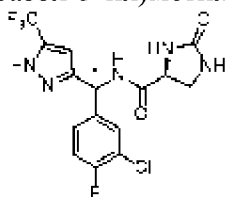
Стадия 6: гидрохлорид (5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина. (R)-N-((5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 г, 2,1 ммоль) отбирали в HCl (5 мл, 20 ммоль, 4 Н в п MeOH) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (S)-N-((R и S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К смеси гидрохлорида (5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина (0,10 г, неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (0,038 г, 0,29 ммоль) и DIEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли T₃P® (0,31 г, 0,49 ммоль, 50% в EtOAc) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 35:65 до 65:35; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: (S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ C) с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный диастереомер 3А, (S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 3В (S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 3А: LRMS m/z (M+H): вычислено 484,0, найдено 484,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,10-9,14 (м, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,81-7,14 (м, 1H), 6,42-6,48 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,80 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,47 (м, 1H). Диастереомер 3В: LRMS m/z (M+H): вычислено 484,0, найдено 483,9. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,82-7,15 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,38-4,42 (м, 1H), 3,79 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,43-3,47 (м, 1H).

Примеры 4А и 4В

(S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. К раствору 5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,5 г, 8,3 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIEA (4,4 мл, 25 ммоль) и HATU (6,3 г, 17 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (1,2 г, 12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метанол. К смеси N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (0,60 г, 2,7 ммоль) в THF (3 мл) добавляли (3-хлор-4-фторфенил)магнийбромид (13 мл, 13 ммоль, в THF 1 М). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли водный NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. В пробирку для обработки микроволновым излучением с (3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метанолом (0,40 г, 1,4 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (0,25 г, 2,0 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (0,56 мл, 2,7 ммоль). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 105°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до к.т. Смесь растворяли в THF (5 мл) и воде (0,01 мл) и охлаждали до -78°C, а затем добавляли NaBH₄ (57 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем постепенно нагревали до 0°C в течение 1 ч и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем смесь нагревали до к.т., добавляли водн. NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: гидрохлорид (3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метанамина. К смеси (R)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,75 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl (3,0 мл, 12 ммоль, 4 М в MeOH). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К смеси гидрохлорида (3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метанамина (0,15 г, неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (89 мг, 0,68 ммоль) и DIEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли T₃P® (0,58 г, 0,91 ммоль, 50% в EtOAc) при 0°C. Полученную

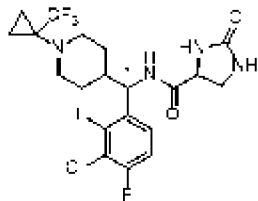
смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 35:65 до 55:45; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ А) с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный диастереомер 4А (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 4В (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид.

Диастереомер 4А: LRMS m/z (M+H): вычислено 406,1, найдено 406,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 (дд, $J=2,0, 6,8$ Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 2H), 6,44-6,46 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,36 (дд, $J=6,0, 10,0$ Гц, 1H), 3,78 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=6,4, 9,2$ Гц, 1H). Диастереомер 4В: LRMS m/z (M+H): вычислено 406,1, найдено 406,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,42-7,51 (м, 1H), 7,22-7,34 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,37 (дд, $J=6,0, 10,0$ Гц, 1H), 3,79 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,47 (м, 1H).

Примеры 5А и 5В

(S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: бензил циклопент-3-ен-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 8,9 ммоль) и K_2CO_3 (2,5 г, 18 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (бромметил)бензол (1,6 г, 9,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: бензил 3,4-дигидроксициклопентан-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору бензил циклопент-3-ен-1-карбоксилата (1,8 г, 8,9 ммоль) и NMO (1,3 г, 11 ммоль) в THF (24 мл) и воде (6 мл) добавляли OsO_4 (0,28 мл, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем гасили насыщ. Na_2SO_3 и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: бензил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноат. К перемешиваемому раствору бензил 3,4-дигидроксициклопентан-1-карбоксилата (0,28 г, 1,2 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли NaIO_4 (0,38 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: бензил 1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-карбоксилат. К перемешиваемому раствору бензил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноата (0,30 г, 1,3 ммоль) и гидрохлорида 1-(трифторметил)циклопропанамина (0,21 г, 1,3 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли NaHCO_3 (0,22 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем к смеси добавляли NaCNBH_3 (80 мг, 1,3 ммоль) при к.т. Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч, гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством преп. TLC на силикагеле (15% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-карбоновая кислота. К перемешиваемому раствору бензил 1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-карбоксилата (0,21 г, 0,64 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (1,5 мл) добавляли NaOH (0,13 г, 3,2 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. pH реакционной смеси доводили до pH 3 посредством 1 M HCl, а затем растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: N-метокси-N-метил-1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-карбоксамид. К перемешиваемому раствору 1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,15 г, неочищенный), гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (0,12 г, 1,3 ммоль) и DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли NATU (0,36 г, 0,95 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)-метанон. К перемешиваемому раствору N-метокси-N-метил-1-(1-(трифторметил)циклопропил)-пиперидин-4-карбоксиамида (0,14 г, неочищенный) в THF (6,0 мл) добавляли бромид (3-хлор-2,4-дифторфенил)магния (1,0 мл, 1,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl , разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной TLC на силикагеле (15% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-

(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К перемешиваемому раствору (3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метанона (0,12 г, 0,31 ммоль) в толуоле (1,0 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (57 мг, 0,47 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,43 г, 1,9 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. и гасили рассолом (2,0 мл). Затем Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали рассолом. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9. (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К перемешиваемому раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, неочищенный) в THF (3,0 мл) добавляли NaBH_4 (10 мг, 0,26 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Затем реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 10: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метанамина. Смесь (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, неочищенный) и HCl (1,0 мл, 2,0 ммоль, 2 Н в MeOH) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

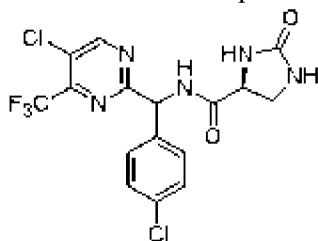
Стадия 11: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)-пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К перемешиваемому раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метанамина (70 мг, неочищенный), DIPEA (89 мг, 0,69 ммоль) и ((S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота (28 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли T_3P° (0,22 г, 0,34 ммоль, 50% масс. в EtOAc) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 42:58 до 72:28; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 12: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)-пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ D) с получением указанного в заголовке соединения: первый элюированный диастереомер 5A (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)-циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 5B (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-

дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)-циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 5A: LRMS m/z (M+H): вычислено 481,1, найдено 481,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,29-7,43 (м, 1H), 7,01-7,09 (м, 1H), 4,89 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=10,0, 6,4$ Гц, 1H), 3,74 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,29-3,38 (м, 1H), 3,07 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,97 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,55-2,77 (м, 2H), 1,72-1,92 (м, 2H), 1,03-1,30 (м, 3H), 0,92-1,03 (м, 2H), 0,74-0,83 (м, 2H). Диастереомер 5B: LRMS m/z (M+H): вычислено 481,1, найдено 481,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 7,25-7,33 (м, 1H), 7,06-7,15 (м, 1H), 4,89 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=10,0, 6,4$ Гц, 1H), 3,74 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,29-3,37 (м, 1H), 3,08 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,97 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,73 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,79 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,06-1,28 (м, 3H), 0,92-1,03 (м, 2H), 0,74-0,83 (м, 2H).

Пример 6

(S)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-хлор-4-(трифторметил)-2-винилпиримидин. К смеси 2,5-дихлор-4-(трифторметил)пиримидина (0,20 г, 0,92 ммоль), трифтор(винил)бората калия (0,12 г, 0,92 ммоль) и карбоната цезия (0,90 г, 2,8 ммоль) в THF (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (32 мг, 0,046 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч, затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-карбальдегид. Смесь 5-хлор-4-(трифторметил)-2-винилпиримидина (0,16 г, 0,77 ммоль), NMO (0,18 г, 1,5 ммоль) и OsO_4 (2,3 мл, 0,23 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем добавляли NaIO_4 (0,49 мг, 2,3 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (R)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-карбальдегида (0,11 г, 0,52 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (95 мг, 0,78 ммоль) в THF (5 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,36 г, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем добавляли воду и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc и слой EtOAc промывали рассолом, сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат

концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (20% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

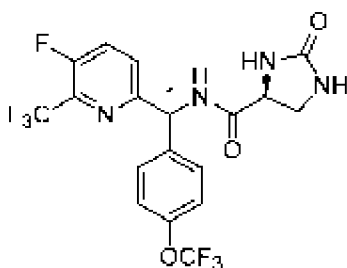
Стадия 4: (R)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Раствор (R)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (60 мг, 0,17 ммоль) в THF (5 мл) охлаждали до -40°C, а затем медленно добавляли бромид (4-хлорфенил)магния (0,41 мл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 5 ч, а затем гасили насыщенным NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (33% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (R)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 мг, 0,073 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2,0 мл, 8,0 ммоль в MeOH) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6: (S)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (5,8 мг, 0,045 ммоль), (5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метанамина (20 мг, 0,045 ммоль) и TEA (0,019 мл, 0,13 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли T₃P® (57 мг, 0,089 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 ч, а затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 30:70 до 60:40; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 434,0, найдено 434,1, ¹H-ЯМР (CD₃OD, 500 МГц) δ 9,18-9,01 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 6,48-6,14 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 1H), 3,82 (дт, J=9,7, 4,1 Гц, 1H), 3,60-3,43 (м, 1H)

Примеры 7A и 7B

(S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 3-фтор-2-(трифторметил)-6-винилпиридин. К смеси 6-хлор-3-фтор-2-

(трифторметил)пиридина (0,20 г, 1,0 ммоль), трифтор(винил)бората калия (0,13 г, 1,0 ммоль) и карбоната калия (0,42 г, 3,0 ммоль) в THF (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 мг, 0,050 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-фтор-6-(трифторметил)пиколинальдегид. Смесь 3-фтор-2-(трифторметил)-6-винилпиридина (0,16 г, 0,75 ммоль), NMO (0,18 г, 1,5 ммоль) и OsO_4 (0,075 мл, 0,075 ммоль) в THF (5 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем добавляли NaIO_4 (0,48 г, 2,3 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 5-фтор-6-(трифторметил)пиколинальдегида (0,15 г, 0,66 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,12 г, 0,99 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,41 мл, 2,0 ммоль) при 15°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc и рассолом, и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (20% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,14 г, 0,42 ммоль) в THF (5 мл) добавляли (4-(трифторметокси)фенил)магнийбромид (1,3 мл, 1,3 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: гидрохлорид (5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метанамина. К раствору (R)-N-((5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,18 г, 0,37 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl (3,0 мл, 6,0 ммоль, 2 M in MeOH). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем сразу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

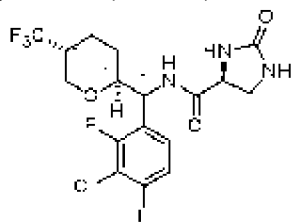
Стадия 6: (S)-N-((R и S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида (5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метанамина (0,12 г, неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-

карбоновой кислоты (34 мг, 0,26 ммоль) и DIEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли T₃P® (0,25 г, 0,40 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем сразу концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 30:70 до 60:40; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ E) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 7A (S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и второй элюированный диастереомер 7B (S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 7A: LRMS m/z (M+H): вычислено 467,1, найдено 467,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,75 (дд, J=3,5, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,38-6,29 (м, 1H), 4,42 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,82 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=6,0, 9,5 Гц, 1H). Диастереомер 7B: LRMS m/z (M+H): вычислено 467,1, найдено 466,5. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,76 (дд, J=3,5, 9,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,39-6,32 (м, 1H), 4,41 (дд, J=6,5, 10,1 Гц, 1H), 3,82 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=6,5, 9,0 Гц, 1H).

Примеры 8A, 8B и 8C

(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол. К раствору 2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана (6,0 г, 38 ммоль) в THF (80 мл) добавляли BH₃·DMS (5,1 мл, 54 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 18°C в течение 2 ч, а затем охлаждали при 0°C. Затем добавляли NaOAc (3,2 г, 38 ммоль), а затем пероксид водорода (13 г, 0,12 моль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 12 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. Na₂SO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-((бензилокси)метил)дигидро-2H-пиран-3(4H)-он. К раствору 6-((бензилокси)-метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (5,0 г, неочищенный) в DCM (100 мл) добавляли PCC (9,7 г, 45 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 18°C в течение 10 ч.

Затем реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 6-((бензилокси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ол. К раствору 6-((бензилокси)метил)дигидро-2H-пиран-3(4H)-она (3,0 г, 14 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (4,8 г, 34 ммоль) в THF (80 мл) капельно добавляли TBAF (29 мл, 29 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 18°C в течение 18 ч. Затем добавляли раствор HCl (34 мл, 0,20 моль, 6 М). Смесь перемешивали при 18°C в течение 2 ч, фильтровали и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-((бензилокси)метил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран. К раствору 6-((бензилокси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (1,2 г, 4,1 ммоль), N, N-диметилпиридин-4-амин (0,20 г, 1,7 ммоль) и пиридина (11 г, 0,14 моль) в THF (50 мл) добавляли дихлорид серы (4,9 г, 41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C до кипения с обратным холодильником. Через 24 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и капельно добавляли TEA (10 г, 0,10 ммоль) в течение 5 мин. Капельно добавляли воду в течение 2 минут, а затем к реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и промывали рассолом. Органический слой сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (транс)-2-((бензилокси)метил)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран. К раствору 2-((бензилокси)метил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пирана (1,8 г, 6,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (0,70 г). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч в атмосфере H₂ (30 фунт./кв. дюйм (207 кПа)). Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: ((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанол. К раствору (транс)-2-((бензилокси)метил)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пирана (0,50 г, 1,8 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли Pd/C (0,19 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч в атмосфере H₂ (30 фунт./кв. дюйм (207 кПа)). Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбальдегид. К раствору оксалилдихлорида (1,0 г, 8,2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли (метилсульфинил)метан (0,21 г, 2,7 ммоль) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в

течение 30 мин, капельно добавляли ((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол (0,50 г, неочищенный) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, а затем добавляли ТЕА (2,8 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, а затем нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: (R)-2-метил-N-((E)-((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-пропан-2-сульфинамид. К раствору (транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбальдегида (0,40 г, неочищенный) в THF (15 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,53 г, 4,4 ммоль) и Ti(OEt)₄ (1,0 г, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Затем добавляли рассол и смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и промывали рассолом. Объединенные органические слои сушили посредством Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (20%, EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (0,16 г, 0,70 ммоль) в THF (5 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (72 мг, 0,70 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Затем к реакционной смеси добавляли (R)-2-метил-N-((E)-((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,70 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. К реакционному раствору добавляли насыщ. NH₄Cl, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 10: Гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанамина. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,16 г, 0,37 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4 Н в MeOH). Смесь перемешивали при к.т. в течение 11 ч. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 11: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанамина (50 мг, неочищенный) в DMF (1,5 мл) добавляли (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (40 мг, 0,30 ммоль) и ТЕА (31 мг, 0,30 ммоль). Добавляли T₃P® (0,19 г, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 34:66 до 64:36; вода (0,1% TFA):MeCN

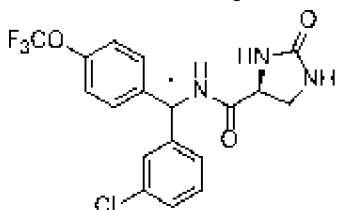
(0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 12: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид.

Смесь (4S)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида очищали хиральной SFC (способ F) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный пик (который, как было показано, представлял собой смесь двух соединений) 8А (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, второй элюированный пик 8В (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и третий элюированный пик 8С (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Изомер 8А: LRMS m/z (M+H): вычислено 442,1, найдено 442,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,46-7,31 (м, 1H), 7,16-6,96 (м, 1H), 5,23-5,09 (м, 1H), 4,42-4,30 (м, 1H), 4,22-4,08 (м, 1H), 3,83-3,61 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,56-2,32 (м, 2H), 2,13-1,93 (м, 1H), 1,68-1,49 (м, 2H). Изомер 8В: LRMS m/z (M+H): вычислено 442,1, найдено 442,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45-7,36 (м, 1H), 7,17-7,03 (м, 1H), 5,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,33-4,35 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 1H), 3,74-3,79 (м, 1H), 3,63-3,67 (м, 1H), 3,47-3,36 (м, 2H), 2,42-2,52 (м, 1H), 2,03-2,10 (м, 1H), 1,71-1,49 (м, 3H). Изомер 8С: LRMS m/z (M+H): вычислено 442,1, найдено 442,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,48-7,34 (м, 1H), 7,07-7,12 (м, 1H), 5,23 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,47-3,33 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,03-2,08 (м, 1H), 1,87-1,92 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,40-1,12 (м, 1H).

Примеры 9А и 9В

(S)-N-((R)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид

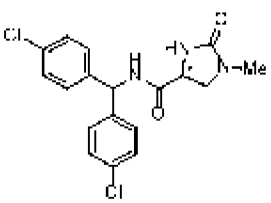
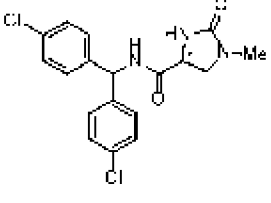
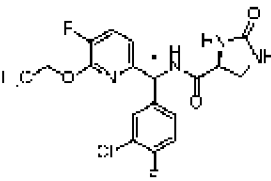


Стадия 1: (4S)-N-((R и S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. T₃P® (1,2 мл, 2,0 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (0,13 г, 1,0 ммоль) и (R и S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метанамина (0,30 г, 1,0 ммоль) в EtOAc (5 мл). Затем добавляли DIEA (0,35 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH):hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (S)-N-((R или S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((R или S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ G) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 9A (4S)-N-((R или S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и второй элюированный диастереомер 9B (4S)-N-((R или S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 9A: LRMS m/z (M+H): вычислено 414,1, найдено 414,3. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45-7,26 (м, 8H), 6,57 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,56 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H). Диастереомер 9B: LRMS m/z (M+H): вычислено 414,1, найдено 414,3. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 7H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,1, 6,3 Гц, 1H), 3,55 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H).

ТАБЛИЦА 1. Соединения примеров 10A-18B получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза для примеров 9A и 9B.

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
10A		(R или S)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	378,1	378,1	Хиральный способ В, пик 1
10B		(R или S)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	378,1	378,1	Хиральный способ В, пик 2
11A		(4S)-N-{{{R или S}-3-хлор-4-фторфенил}[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	465,1	465,1	Хиральный способ Н, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
11B		(4S)-N-{{{(R или S)-3-хлор-4-фторфенил}[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-2-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	465,1	465,1	Хиральный способ Н, пик 2
12A		(4S)-N-{{{(R или S)-3-хлор-4-фторфенил}(6-цианопиримидин-2-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	374,1	374,1	Отделялся до (промежуточного соединения 2A)
12B		(4S)-N-{{{(R или S)-3-хлор-4-фторфенил}(6-цианопиримидин-2-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	374,1	374,1	Отделялся до (промежуточного соединения 2B)
13A		(4S)-N-{{{(R или S)-5-хлор-6-циклопропилпиримидин-3-ил}(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	441,1	441,1	Хиральный способ I, пик 1

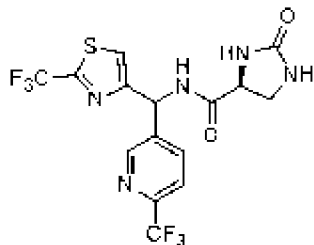
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
13B		(4S)-N-[[((R или S)-5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	441,1	441,1	Хиральный способ I, пик 2
14A		(4S)-N-[[((R или S)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	486,1	486,0	Хиральный способ J, пик 1
14B		(4S)-N-[[((R или S)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	486,1	486,0	Хиральный способ J, пик 2
15A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	465,2	465,1	Хиральный способ K, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
15B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	465,2	465,1	Хиральный способ К, пик 2
16A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	463,1	463,1	Хиральный способ L, пик 1
16B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	463,1	463,1	Хиральный способ L, пик 2
17A		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	416,1	416,1	Хиральный способ М, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
17B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	416,1	416,2	Хиральный способ М, пик 2
18A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	373,1	373,2	Хиральный способ М, пик 1
18B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	373,1	373,2	Хиральный способ М, пик 2

Пример 19

(S)-2-оксо-N-((R и S)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (S)-2-метил-N-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид. 2-(трифторметил)тиазол-4-карбальдегид (3,0 г, 17 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,0 г, 17 ммоль) отбирали в THF (83 мл), а затем добавляли Ti(OEt)₄ (9,8 мл, 33 ммоль). Этой смеси позволяли перемешаться в течение 2 часов, затем разбавляли рассолом, фильтровали через песок и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NH₄Cl, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

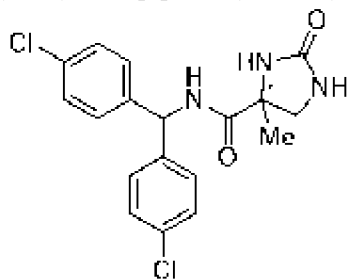
Стадия 2: (S)-2-метил-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид. 5-бром-2-(трифторметил)пиридин (0,45 г, 2,0 ммоль) отбирали в THF (10 мл) и охлаждали до -78°C . К этому раствору медленно добавляли н-бутиллитий (0,88 мл, 2,1 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем медленно добавляли к раствору (S)-2-метил-N-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамида (0,28 г, 1,0 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl , перемешивали в течение 10 мин, а затем фильтровали через слой Celite® и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 75:25 до 5:95; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: гидрохлорид (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанамина. (S)-2-метил-N-((S и R)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (0,43 г, 1,0 ммоль) отбирали в EtOAc (20 мл) и барботировали газообразный HCl до насыщения (~15 секунд). Затем смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (S)-2-оксо-N-((R и S)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (10 мг, 0,08 ммоль), гидрохлорида (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанамина (26 мг, 0,080 ммоль) и HATU (30 мг, 0,080 ммоль) в DMSO (0,53 мл) добавляли 4-метилморфолин (18 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C . Затем смесь фильтровали и очищали масс-направленной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 440,1, найдено 440,1. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,57 (с, 0,7H) 6,32 (с, 0,3H), 6,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,24 (дд, $J=9,3, 5,8$ Гц, 1H), 3,55 (т, 0,3H), 3,46 (т, 0,7H), 3,27-3,21 (м, 1H).

Примеры 20A и 20B

(R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((вос)амино)-3-оксопропаноат. К раствору 2-((вос)амино)-3-этокси-3-оксопропионовой кислоты (0,80 г, 3,2 ммоль), бис(4-хлорфенил)метанамина (0,98 г, 3,9 ммоль) и TEA (1,4 мл, 9,7 ммоль) в DMF (10 мл)

добавляли T₃P® (3,1 г, 4,9 ммоль, 50% в DMF) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((бос)амино)-2-метил-3-оксопропаноат. К смеси этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((бос)амино)-3-оксопропаноата (1,0 г, 2,0 ммоль) и K₂CO₃ (0,86 г, 6,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли MeI (0,16 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-46% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: этил 2-амино-3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-метил-3-оксопропаноат. К смеси этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((бос)амино)-2-метил-3-оксопропаноата (0,79 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl (8,0 мл, 32 ммоль, 4 Н в EtOAc). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-метил-3-оксо-2-уреидопропаноат. Раствор этил 2-амино-3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-метил-3-оксопропаноата (0,85 г, 2,2 ммоль) и цианата калия (0,23 г, 2,8 ммоль) в THF (7 мл) и воде (3,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 55:45 до 31:69; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

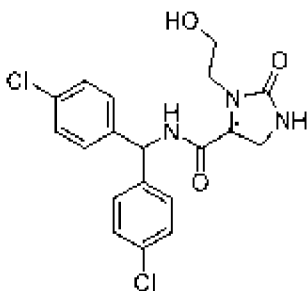
Стадия 5: (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид. К перемешиваемому раствору этил 3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-метил-3-оксо-2-уреидопропаноата (0,16 г, 0,36 ммоль) в EtOH (3 мл) при кипении с обратным холодильником добавляли этанолат натрия (0,76 мл, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 51:49 до 31:69; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид. (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ N) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный энантиомер 20A (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный энантиомер 20B (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамид. Энантиомер 20A: LRMS m/z (M+H): вычислено

392,1, найдено 392,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 7,55-7,61 (м, 1H), 7,29-7,42 (м, 4H), 7,13-7,26 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 6,06-6,12 (м, 1H), 1,57-1,65 (м, 3H). Энантиомер 20B: LRMS m/z ($\text{M}+\text{H}$): вычислено 392,1, найдено 392,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 7,55-7,63 (м, 1H), 7,33-7,39 (м, 4H), 7,20-7,26 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 6,06-6,12 (м, 1H), 1,61 (с, 3H).

Примеры 21A и 21B

(R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((вос)амино)пропионовая кислота.

Раствор 3-амино-2-((вос)амино)пропионовой кислоты (4,0 г, 20 ммоль) и Na_2CO_3 (4,6 г, 43 ммоль) в воде (30 мл) перемешивали в течение 3 мин, затем добавляли 1,4-диоксан (30 мл). Через 5 мин капельно добавляли бензилкарбонохлоридат (3,1 мл, 22 ммоль) при 0°C . Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем переливали в воду и промывали EtOAc. Затем добавляли 2 Н HCl до pH~ 2 и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. Бензил трет-бутил (3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-3-оксопропан-1,2-диил)дикарбамат. К смеси 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((вос)амино)пропионовой кислоты (2,0 г, 5,9 ммоль), бис(4-хлорфенил)метанамина (1,6 г, 6,2 ммоль) и DIEA (3,1 мл, 18 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли T_3P° (5,6 г, 8,9 ммоль, 50% в DMF) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои фильтровали и полученное твердое вещество промывали PE и фильтрат сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3. Гидрохлорид бензил (2-амино-3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-3-оксопропил)карбамата. К смеси бензил трет-бутил (3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-3-оксопропан-1,2-диил)дикарбамата (2,0 г, 3,5 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl (8,0 мл, 32 ммоль, 4 Н в EtOAc). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: бензил (3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((2-гидроксиэтил)амино)-3-оксопропил)карбамат. Смесь гидрохлорида бензил (2-амино-3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-3-оксопропил)карбамата (0,50 г, 1,1 ммоль), 2-бромэтанола (0,19 мл, 2,6 ммоль) и K_2CO_3 (0,29 г, 2,1 ммоль) в MeCN (6 мл) перемешивали при 80°C в

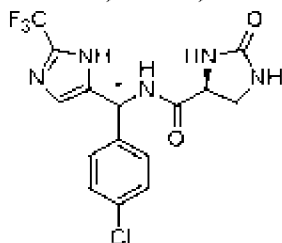
течение 24 ч. Затем смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 66:34 до 46:54; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору бензил (3-((бис(4-хлорфенил)метил)амино)-2-((2-гидрокси-этил)амино)-3-оксопропил)карбамата (0,30 г, 0,58 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (1,2 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 61:39 до 46:54; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (R и S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (Phenomenex-Amylose-1, сорастворитель: 45% EtOH (0,1% NH₃·H₂O)) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный энантиомер 21A (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный энантиомер 21B (R или S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Энантиомер 21A: LRMS m/z (M+H): вычислено 408,1, найдено 408,0. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,90-7,98 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,23-7,28 (м, 4H), 6,11-6,17 (м, 1H), 4,90 (ушир с, 1H), 4,23-4,29 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 2H), 3,46-3,52 (м, 1H), 3,36 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,16-3,19 (м, 2H). Энантиомер 21B: LRMS m/z (M+H): вычислено 408,1, найдено 408,0. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,91-7,99 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,23-7,29 (м, 4H), 6,11-6,17 (м, 1H), 4,91 (ушир с, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,43-3,53 (м, 1H), 3,37 (ушир с, 1H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,16-3,19 (м, 2H).

Примеры 22A и 22B

(S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-(4-хлорфенил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусная кислота. Раствор 2-амино-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (3,0 г, 16 ммоль), AcOH (42 мл) и пиридина (28 мл) перемешивали при 120°C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% DCM:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(3-бром-1-(4-хлорфенил)-2-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору 2-(4-хлорфенил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусной кислоты (1,0 г, 3,2 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли оксалилдихлорид (0,80 г, 6,3 ммоль). Смесь перемешивали при 16°C в течение 11 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в DCM (15 мл), а затем добавляли (дiazометил)триметилсилан (6,3 мл, 13 ммоль) при -20°C. Смесь перемешивали при 16°C в течение 2 ч, затем охлаждали до -20°C, а затем капельно добавляли бромистоводородную кислоту (3,0 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 16°C в течение 2 ч, затем гасили насыщ. NaHCO₃ раствор при 0°C и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-((4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору 2-(3-бром-1-(4-хлорфенил)-2-оксопропил)изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, неочищенный) и NaHCO₃ (0,40 г, 4,8 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторацетимидамид (0,27 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 11 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-ил)метанамин 2,2,2-трифторацетат. К раствору 2-((4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона (0,20 г, 0,49 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (74 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 16°C в течение 11 ч, затем разбавляли водой и MeCN. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 80:20 до 50:50; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

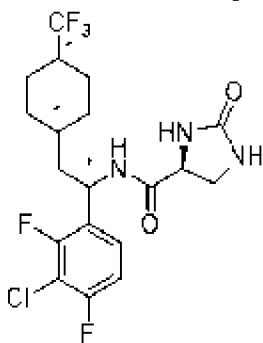
Стадия 5: (S)-N-((R и S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору 2,2,2-трифторацетата (4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-ил)метанамина (58 мг, 0,21 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (27 мг, 0,21 ммоль) и TEA (43 мг, 0,42 ммоль). Затем добавляли T₃P® (0,13 г, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при 16°C в течение 11 ч. Затем смесь разбавляли MeCN и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 83:17 до 53:47; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид подвергали хиральной SFC (способ H) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 22A (S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-

(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 22B (S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 22A: LRMS m/z (M+H): вычислено 388,1, найдено 388,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33-7,39 (м, 4H), 6,98 (с, 1H), 6,10-6,28 (м, 1H), 4,33-4,38 (м, 1H), 3,75-3,80 (м, 1H), 3,45-3,49 (м, 1H). Диастереомер 22B: LRMS m/z (M+H): вычислено 388,1, найдено 388,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,29-7,45 (м, 4H), 6,99 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,33-4,38 (м, 1H), 3,75-3,80 (м, 1H), 3,45-3,49 (м, 1H).

Примеры 23A, 23B, 23C и 23D

(S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 2-(4-(трифторметил)циклогексиден)ацетат. К смеси NaN (0,52 г, 13 ммоль) в THF (20 мл) капельно добавляли трет-бутил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (3,0 г, 12 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при к.т., затем медленно добавляли 4-(трифторметил)-циклогексан-1-он (1,5 г, 9,0 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси позволяли медленно нагреться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток экстрагировали DCM. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (15% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил 2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетат. К раствору трет-бутил 2-(4-(трифторметил)циклогексиден)ацетата (2,3 г, 8,7 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,0 г, 10% в активированном угле) в атмосфере N_2 . Смесь дегазировали и вновь заполняли H_2 (3 раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (давление: 50 фунт./кв. дюйм (345 кПа)) при к.т. в течение 12 ч. Затем катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4-(трифторметил)циклогексил)уксусная кислота. К раствору трет-

бутил 2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетата (1,9 г, неочищенный) в DCM (15 мл) добавляли TFA (4,0 мл, 52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем смесь сразу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-метокси-N-метил-2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетамид. К раствору 2-(4-(трифторметил)циклогексил)уксусной кислоты (1,5 г, неочищенный) в DCM (20 мл) добавляли CDI (1,2 г, 7,1 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли TEA (2,0 мл, 14 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,70 г, 7,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этан-1-он. К раствору 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (0,90 г, 4,0 ммоль) в THF (1 мл) добавляли iPrMgCl (1,7 мл, 3,4 ммоль, 2 М в THF) при 0°C. Смеси позволяли перемешаться в течение 2 ч, а затем ее добавляли к раствору N-метокси-N-метил-2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетамида (0,30 г, 1,2 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (R, Z)-N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. В пробирку для обработки микроволновым излучением помещали 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этан-1-он (0,31 г, 0,91 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,16 мг, 1,4 ммоль), Ti(OEt)₄ (0,37 мл, 1,8 ммоль) и толуол (3 мл). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 105°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (R)-N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Раствор (R, Z)-N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, неочищенный) в THF (3 мл) и воде (0,01 мл) охлаждали до -78°C. Затем добавляли NaBH₄ (38 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Затем реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (35% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

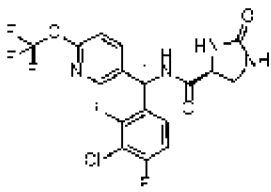
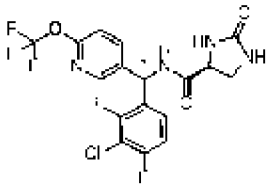
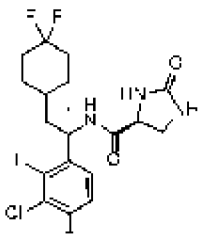
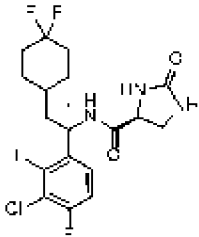
Стадия 8: 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этан-1-амин гидрохлорид. К раствору (R)-N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,25 г, 0,56 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (0,5 мл, 2 ммоль, 4 Н в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем сразу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9: (S)-N-(-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этан-1-амин (0,20 г, неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли T₃P® (0,51 г, 0,81 ммоль, 50% в EtOAc) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 44:56 до 24:76; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 10: (S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис или транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-(-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ O), а затем хиральной SFC (способ P), а затем способом Q с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный изомер 23A (S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис или транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, второй элюированный изомер 23B (S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис или транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, третий элюированный изомер 23C (S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис или транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и четвертый элюированный изомер 23D (S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис или транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Изомер 23A: LRMS m/z (M+H): вычислено 454,1, найдено 454,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,36 (дт, J=6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,33 (м, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,78 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,35-3,39 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 1,78-2,01 (м, 5H), 1,57-1,63 (м, 1H), 1,29-1,35 (м, 2H), 1,21-1,28 (м, 1H), 0,98-1,15 (м, 2H). Изомер 23B: LRMS m/z (M+H): вычислено 454,1, найдено 454,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37 (дт, J=5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (дт, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 5,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,77 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,35-3,39 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 1H), 1,82-1,89 (м, 2H), 1,54-1,72 (м, 9H). Изомер 23C: LRMS m/z (M+H): вычислено 454,1, найдено 454,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,34 (дт, J=6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (дт, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 5,26-5,30 (м, 1H), 4,29-4,33 (м, 1H), 3,77 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,33-3,37 (м, 1H), 1,78-2,10 (м, 6H), 1,57-1,64 (м, 1H),

1,31-1,36 (м, 2H), 1,22-1,28 (м, 1H), 0,98-1,16 (м, 2H). Изомер 23D: LRMS m/z (M+H): вычислено 454,1, найдено 454,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (дт, $J=6,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (дт, $J=1,6, 8,8$ Гц, 1H), 5,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,29-4,33 (м, 1H), 3,76 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,34-3,38 (м, 1H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,81-1,88 (м, 2H), 1,55-1,72 (м, 9H).

ТАБЛИЦА 2. Соединения примеров 24A-26D получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 23A, 23B, 23C и 23D.

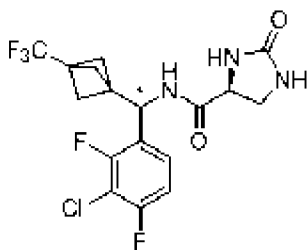
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
24A		(4S)-N-((R или S)- (3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	451,1	451,1	Хиральный способ D, пик 1
24B		(4S)-N-((R или S)- (3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	451,1	451,1	Хиральный способ D, пик 2
25A		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	422,1	422,1	Хиральный способ R, пик 1
25B		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	422,1	422,2	Хиральный способ R, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
26A		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R или S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	388,1	388,1	Хиральный способ С, пик 1
26B		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R или S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	388,1	388,1	Хиральный способ С, пик 2
26C		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R или S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	388,1	388,1	Хиральный способ С, пик 3
26D		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R или S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	388,1	388,1	Хиральный способ С, пик 4

Примеры 27A и 27B

(S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид и (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид



Стадия 1: N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаимид. К смеси 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,7 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли CDI (0,30 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,19 г, 2,0 ммоль) и TEA (0,29 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон. К смеси 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (0,86 г, 3,8 ммоль) в THF (2 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (2,9 мл, 3,8 ммоль, 1,3 М толуол раствор) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем добавляли N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксаимид (0,28 г, 1,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанамин. К смеси (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанона (0,12 г, 0,39 ммоль) и NH₄OAc (0,45 г, 5,8 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли NaCNBH₃ (36 мг, 0,58 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при обработке микроволновым излучением при 130°C в течение 10 мин. Затем смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали 2 Н NaOH до pH >10. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (4S)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид. К смеси (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 0,48 ммоль), (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-ил)метанамина (0,10 г, 0,32 ммоль) и DIEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли T₃P® (0,41 г, 0,64 ммоль)

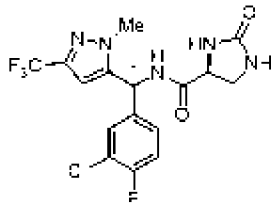
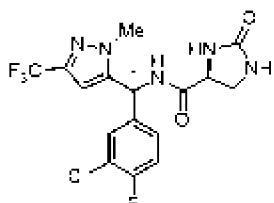
при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Затем смесь растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (90% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид очищали хиральной SFC (способ S) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 27A (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 27B (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 27A: LRMS m/z (M+H): вычислено 424,1, найдено 424,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD-d₄) δ 7,29-7,31 (м, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,35-4,38 (м, 1H), 3,77 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,37-3,40 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 6H). Диастереомер 27B: LRMS m/z (M+H): вычислено 424,1, найдено 424,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD-d₄) δ 7,30-7,32 (м, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 5,35-5,45 (м, 1H), 4,36-4,39 (м, 1H), 3,79 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,41-3,44 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 6H).

ТАБЛИЦА 3. Соединения примеров 28A-31B получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 27A и 27B.

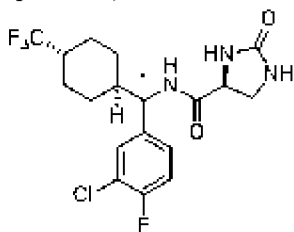
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
28A		(4S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	420,1	420,1	Хиральный способ D, пик 1
28B		(4S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	420,1	420,1	Хиральный способ D, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		ил]метил}-2- оксоимидазолидин- 4-карбоксамид			
29A		(4S)-N-{1-((R или S)- 3-хлор-4- фторфенил)-2-[(4,4- дифтор- циклогексил)окси]эт ил}-2- оксоимидазолидин- 4-карбоксамид	420,1	420,1	Хиральны й способ С, пик 1
29B		(4S)-N-{1-((R или S)- 3-хлор-4- фторфенил)-2-[(4,4- дифтор- циклогексил)окси]эт ил}-2- оксоимидазолидин- 4-карбоксамид	420,1	420,1	Хиральны й способ С, пик 2
30A		(4S)-N-[(R или S)-(3- хлор-2,4-di- фторфенил)(3,3- диметилциклобутил) метил]-2- оксоимидазолидин- 4-карбоксамид	372,1	372,1	Хиральны й способ А, пик 1
30B		(4S)-N-[(R или S)- (3- хлор-2,4- дифторфенил)(3,3- диметилциклобутил) метил]-2- оксоимидазолидин-	372,1	372,2	Хиральны й способ А, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		4-карбоксаимид			
31A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид	420,1	420,1	Хиральный способ Т, пик 1
31B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид	420,1	420	Хиральный способ Т, пик 2

Пример 32А и 32В

(S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид и (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксаимид



Стадия 1: (3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метанол. К раствору транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты (0,57 г, 2,9 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли (COCl)₂ (3,6 мл, 7,3 ммоль, 2 М в DCM) и одну каплю DMF. Смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение 4 часов, а затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который растворяли в THF (4 мл, раствор А). В отдельной колбе CuCN (0,65 г, 7,3 ммоль) суспендировали в THF (4 мл), охлаждали до 0°C, а затем

добавляли 0,5 М 3-хлор-4-фторфенилмагнийбромид в THF (12 мл, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем добавляли к раствору А и перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метанамин. В пробирку для обработки микроволновым излучением помещали (3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метанон (1,3 г, 4,2 ммоль), NH_4OAc (2,6 г, 33 ммоль) и EtOH (15 мл). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 130°C в течение 20 минут, а затем охлаждали до к.т., а затем добавляли NaCNBH_3 (0,29 г, 4,6 ммоль). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 125°C в течение 20 минут, а затем охлаждали до к.т. Затем реакционную смесь гасили 10% водн. K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

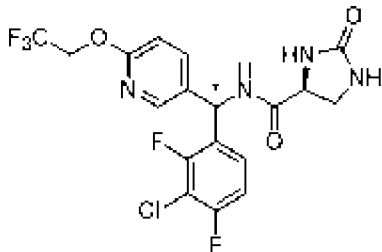
Стадия 3: (4S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (S)-(3-хлор-4-фторфенил)-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метанамина (0,10 г, 0,29 ммоль) в сухом пиридине (3 мл) добавляли (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (56 мг, 0,43 ммоль) и EDC (90 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-4% $\text{DCM}:\text{MeOH}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ U) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный изомер 32A (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный изомер 32B (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Изомер 32A: LRMS m/z ($M+H$): вычислено 422,1, найдено 422,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=6,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,09 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J=10,2, 6,1$ Гц, 1H), 3,83 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=9,3, 6,2$ Гц, 1H), 2,02-1,92 (м, 3H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,67 (тд, $J=11,9, 9,2$ Гц, 1H), 1,47 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,33-1,17 (м, 3H), 1,10-0,99 (м, 1H), 0,97-0,84 (м, 1H). Изомер 32B: LRMS m/z ($M+H$): вычислено 422,1, найдено 422,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 4,58 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=10,1, 6,6$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 3H), 1,89 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,47 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,35-1,15 (м, 3H), 1,04 (кв, $J=12,2, 11,8$ Гц, 1H), 0,98-0,78

(м, 2H).

Примеры 33A и 33B

(S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (E)-2-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)пропан-2-сульфинамид. К раствору 6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинальдегида (2,0 г, 9,6 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (1,2 г, 1,0 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6,0 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов, а затем добавляли воду и EtOAc. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин и фильтровали через слой Celite®. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (0,28 г, 1,2 ммоль) в THF добавляли комплекс iPrMgCl-LiCl (0,94 мл, 1,2 ммоль, 1,3 М в THF). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч, а затем добавляли (E)-2-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (0,20 г, 0,65 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанамина. К раствору N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,30 г, 0,65 ммоль) в DCM (2 мл) и MeOH (1 мл) добавляли HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4,0 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали Et_2O и фильтровали для сбора твердого вещества. Твердое вещество промывали дополнительным Et_2O и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

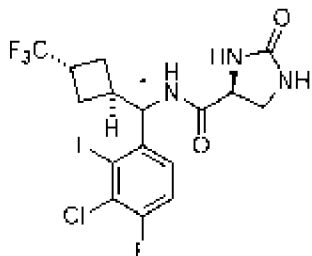
Стадия 4: (S)-N-((R и S)-3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида ((3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанамина (0,20 г, 0,51 ммоль) и (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (87 мг, 0,67 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли EDC (0,16 г, 1,0 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 18 часов, а затем

концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% DCM:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ V) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 33A (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 33B (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 33A: LRMS m/z (M+H): вычислено 465,1, найдено 465,3. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,40-6,30 (м, 2H), 5,00 (кв, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,29-4,13 (м, 1H), 3,56 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=8,6, 6,2$ Гц, 1H). Диастереомер 33B: LRMS m/z (M+H): вычислено 465,1, найдено 465,3. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,40-6,29 (м, 2H), 5,00 (кв, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,25-4,14 (м, 1H), 3,56 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=8,4, 6,6$ Гц, 1H).

Пример 34A

(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанон.

К раствору транс-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,0 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли (COCl)₂ (3,6 мл, 7,1 ммоль, 2,0 М в DCM) и одну каплю DMF. Смесь нагревали до к.т., перемешивали при к.т. в течение 4 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в THF (6 мл; раствор А). В отдельной колбе 2-хлор-1,3-дифтор-4-йодбензол (2,4 г, 8,9 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до -20°C, а затем добавляли комплекс iPrMgCl-LiCl (6,9 мл, 8,9 ммоль, 1,3 М в THF). Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч, а затем нагревали до 0°C. затем добавляли CuCN (1,1 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли раствор А и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем нагревали до к.т. в течение 1 ч. Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. NH₄Cl и фильтровали через слой Celite®. Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

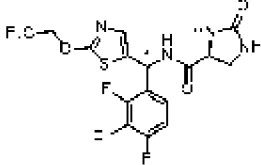
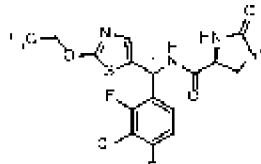
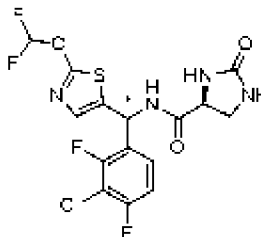
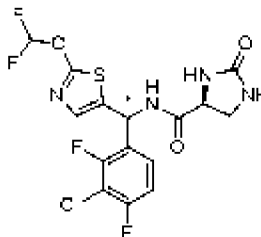
Стадия 2: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. В пробирку для обработки микроволновым излучением помещали (3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанон (1,7 г, 5,7 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 г, 8,5 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (10 мл, 11 ммоль). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 105°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Затем смесь переливали в воду и EtOAc, перемешивали в течение 10 минут и фильтровали через слой Celite®. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

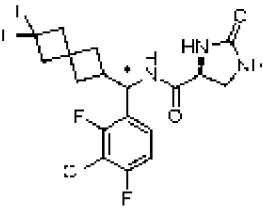
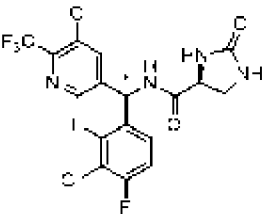
Стадия 3: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,2 г, 5,5 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (2 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (0,21 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и нагревали до к.т. в течение 1 часа. Затем смесь распределяли между EtOAc и насыщ. NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc:hex) с получением смеси, которую разделяли хиральной SFC (способ AM) с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный изомер).

Стадия 4: Гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанамина. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (первый элюированный изомер) (0,12 г, 0,31 ммоль) в DCM (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HCl (1,0 мл, 4,0 ммоль, 4,0 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток промывали Et_2O и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанамина (70 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0,27 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли EDC (65 мг, 0,42 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 14 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH:DCM) с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 412,1, найдено 412,4. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,22 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,3 Гц, 1H), 5,22-5,15 (м, 1H), 4,29 (дд, J=10,1, 6,2 Гц, 1H), 3,90 (т, J=9,7 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 2,94 (дкв, J=15,3, 9,4, 7,4 Гц, 2H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H).

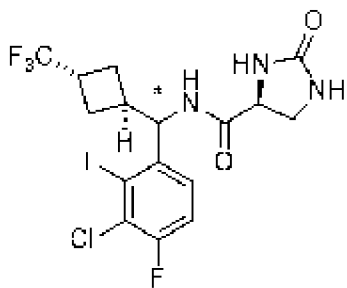
ТАБЛИЦА 4. Соединения примеров 35А-38 получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примера 34А.

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
35A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокситиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	471,0	471,4	Стадия 5: хиральный способ АК, пик 1
35B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокситиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	471,0	471,4	Стадия 5: хиральный способ АК, пик 2
36A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(диформетокситиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	439,0	439,4	Стадия 5: хиральный способ АН, пик 1
36B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(диформетокситиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	439,0	439,4	Стадия 5: хиральный способ АН, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
37		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	420,1	420,4	Стадия 3: силикагель хроматография (0-40% EtOAc:hex), пик 2
38		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	469,0	469,2	Стадия 3, силикагель хроматография (0-25% EtOAc:hex), пик 1

Пример 34В

(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Раствор (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,6 г, 17 ммоль) в THF (70 мл) и воде (1 мл) охлаждали до -78°C, а затем добавляли NaBH₄ (0,94 г, 25 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C в течение 3 ч, а затем нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

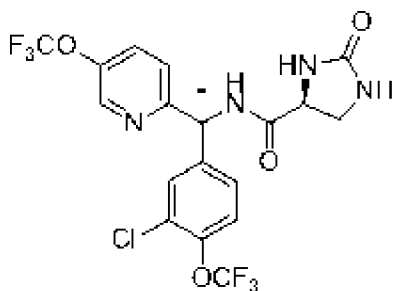
Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный изомер).

Стадия 2: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанамина. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (второй элюированный изомер; 0,44 г, 1,1 ммоль) в DCM (9 мл) и MeOH (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HCl (8,0 мл, 32 ммоль, 4,0 М в 1,4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промывали Et₂O и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метанамина (96 мг, 0,29 ммоль) и (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (48 мг, 0,37 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли EDC (89 мг, 0,57 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 14 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH:DCM) с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 412,1, найдено 412,4. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂-d) δ 7,20-7,11 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,25-5,15 (м, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,39 (дд, J=10,2, 6,2 Гц, 1H), 3,88 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=8,7, 5,7 Гц, 1H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,37 (дт, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 2,23-2,07 (м, 2H), 2,01-1,79 (м, 2H).

Примеры 39A и 39B

(S)-N-((R)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-метокси-N-метил-5-(трифторметокси)пиколинамид. К раствору 5-(трифторметокси)пиколиновой кислоты (2,7 г, 13 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (1,9 г, 19 ммоль), DIEA (6,8 мл, 39 ммоль) и HATU (7,4 г, 19 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10 EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метанон. К раствору 4-бром-2-хлор-1-(трифторметокси)бензола (0,66 г, 2,4 ммоль) в THF (4 мл) добавляли комплекс $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,8 мл, 2,4 ммоль, 1,3 М в THF) при к.т. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C, а затем добавляли N-метокси-N-метил-5-(трифторметокси)пиколинамид (0,40 г, 1,6 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метанона (0,62 г, 1,6 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,29 г, 2,4 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,68 мл, 3,2 ммоль). Смесь нагревали до 105°C в течение 1 ч, а затем добавляли воду и EtOAc . Смесь перемешивали в течение 20 минут, а затем фильтровали через слой Celite®. После ополаскивания слоя EtOAc органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% $\text{EtOAc}:\text{hex}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору N-((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,51 г, 1,0 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,2 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (79 мг, 2,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и гасили насыщ. NH_4Cl . Отделенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: гидрохлорид (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метанамина. К раствору ((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,51 г, 1,0 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl (1,5 мл, 6,0 ммоль, 4,0 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Смесь (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (69 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метанамина (0,15 г, 0,35 ммоль) и EDC (0,14 г, 0,71 ммоль) в пиридине (3 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-4% $\text{DCM}:\text{MeOH}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-

(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-(трифтор-метокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ L) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 39А (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 39В (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 39А: LRMS m/z (M+H): вычислено 499,1, найдено 499,5. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 4H), 6,17 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=10,2, 6,7 Гц, 1H), 3,90 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=9,2, 6,8 Гц, 1H). Диастереомер 39В: LRMS m/z (M+H): вычислено 499,1, найдено 499,5. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 3H), 6,20-6,14 (м, 1H), 4,39 (дд, J=10,1, 6,8 Гц, 1H), 3,91 (т, J=9,7 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H).

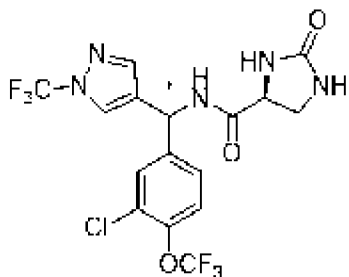
ТАБЛИЦА 5. Соединения примеров 40А и 40В получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 39А и 39В.

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
40А		(S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,5	Стадия 5: хиральный способ V, пик 1
40В		(S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	420,4	Стадия 5: хиральный способ V, пик 2

Примеры 41А и 41В

(S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-

13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-2-метил-N-((1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)пропан-2-сульфинамид. К раствору (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,89 г, 7,3 ммоль) и 1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,0 г, 6,1 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,6 мл, 12 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч и охлаждали до к.т. Затем добавляли воду и EtOAc и смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем фильтровали через слой Celite®. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R)-N-((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 4-бром-2-хлор-1-(трифторметокси)бензола (0,99 г, 3,6 ммоль) в THF (6 мл) добавляли комплекс $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (2,8 мл, 3,6 ммоль, 1,3 М в THF). Смесь нагревали до 40°C в течение 1,5 ч, охлаждали до 0°C, а затем добавляли (R)-2-метил-N-((1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метилен)пропан-2-сульфинамид (0,48 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали Et_2O . Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанамина гидрохлорид. К раствору (R)-N-((3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,42 г, 0,91 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HCl (1,0 мл, 4,0 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промывали гексаном, а затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Смесь гидрохлорида (3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанамина (90 мг, 0,23 ммоль), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (44 мг, 0,34 ммоль) и EDC-

HCl (87 мг, 0,45 ммоль) в пиридине (2 мл) нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-4% DCM:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

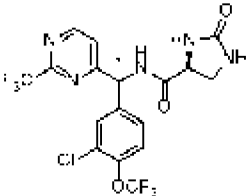
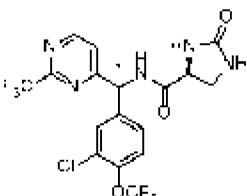
Стадия 6: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-(трифтор-метокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ W) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 41A (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 41B (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 41A: LRMS m/z (M+H): вычислено 472,1, найдено 472,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,97 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=11,4 Гц, 2H), 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 6,22 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,88 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,67 (с, 1H). Диастереомер 41B: LRMS m/z (M+H): вычислено 472,1, найдено 472,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 7,86 (с, 1H), 7,73 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,62 (с, 1H).

ТАБЛИЦА 6. Соединения примеров 42-49В ниже получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 41А и 41В.

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
42		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	451,1	451,5	Стадия 2: силикагель хроматография (0-30% EtOAc:hex), пик 2
43		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	417,1	417,4	Стадия 2: хиральный способ W, пик 2

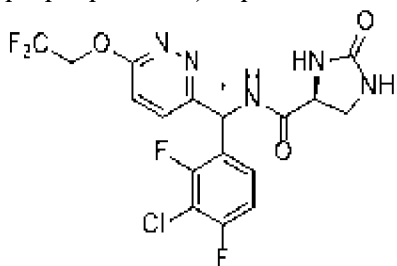
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
44		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	453,0	453,4	Стадия 2: хиральный способ АО, пик 1
45A		(S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	468,1	468,4	Хиральный способ АР, пик 1
45B		(S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	468,1	468,4	Хиральный способ АР, пик 2
46A		(S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	500,1	500,5	Хиральный способ АQ, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
46B		(S)-N-((R или S)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	500,1	500,5	Хиральный способ AQ, пик 1
47A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	473,0	473,4	Хиральный способ AM, пик 1
47B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	473,0	473,4	Хиральный способ AM, пик 2
48		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	436,1	436,3	Стадия 2: хиральный способ AR, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
49A		(S)-N-((R или S)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	484,1	484,2	Хиральный способ J, пик 1
49B		(S)-N-((R или S)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	484,1	484,2	Хиральный способ J, пик 2

Примеры 50A и 50B

(4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-метокси-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-карбоксамид. К раствору 6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,3 ммоль) и соли N, O-диметилгидроксиламина с HCl (0,26 г, 2,7 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HOAt (0,40 г, 2,9 ммоль), EDC (0,52 г, 2,7 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 8,1 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в DMSO (5 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. (3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)метанрн. Раствор 2-хлор-1,3-дифтор-4-йодбензола (0,26 г, 0,94 ммоль) в THF (2 мл)

охлаждали до 0°C. Затем добавляли $i\text{PrMgCl}$ (0,47 мл, 0,94 ммоль) в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь добавляли к предварительно охлажденному раствору N-метокси-N-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-карбоксамида (0,10 г, 0,38 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C, а затем гасили добавлением насыщ. NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили и полученный неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метанамин. (3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метанон (85 мг, 0,24 ммоль) и NH_4OAc (0,19 г, 2,4 ммоль) объединяли в EtOH (5 мл) в 20-мл флаконе для обработки микроволновым излучением, а затем добавляли NaBH_3CN (38 мг, 0,60 ммоль) при к.т. Флакон закрывали и смесь перемешивали при 140°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

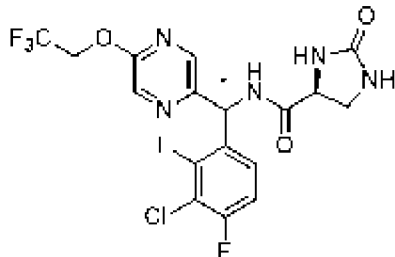
Стадия 4: (4S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (28 мг, 0,22 ммоль), (3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метанамина (76 мг, 0,22 ммоль) и HATU (98 мг, 0,26 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли N-метилморфолин (0,085 мл, 0,78 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ L) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 50A (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)-пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид; и второй элюированный диастереомер 50B (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 50A: LRMS m/z (M+H): вычислено 466,1, найдено 466,5. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=14,5, 8,6 Гц, 2H), 7,36 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,17 (квд, J=8,9, 2,5 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=9,5, 6,0 Гц, 1H), 3,57 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=8,7, 6,2 Гц, 1H). Диастереомер 50B: LRMS m/z (M+H): вычислено 466,1, найдено 466,5. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,2 Гц,

1H), 7,46 (дд, J=17,1, 7,8 Гц, 2H), 7,36 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,17 (квд, J=8,9, 2,5 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=9,0, 6,4 Гц, 1H), 3,56 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,24 (т, J=7,4 Гц, 1H).

Примеры 51A и 51B

(4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-метокси-N-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксипиразине-2-карбоксамид. К раствору 5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-карбоновой кислоты (470 мг, 2,116 ммоль) и соли N, O-диметилгидроксиламина с HCl (0,25 г, 2,5 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HOAt (0,37 г, 2,8 ммоль), EDC (0,49 г, 2,5 ммоль) и DIPEA (1,3 мл, 7,6 ммоль) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)метанон. Раствор 2-хлор-1,3-дифтор-4-йодбензола (0,69 г, 2,5 ммоль) в THF (6 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли iPrMgCl (1,2 мл, 2,5 ммоль) в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь добавляли к предварительно охлажденному раствору N-метокси-N-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-карбоксамид (0,26 г, 1,0 ммоль) в THF (9 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)метанамин: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)метанон (0,22 г, 0,63 ммоль), NH₄OAc (0,48 г, 6,3 ммоль) объединяли в EtOH (5 мл) в 20-мл флаконе для обработки микроволновым излучением. Затем добавляли NaBH₃CN (99 мг, 1,6 ммоль) при к.т. Флакон закрывали и смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением

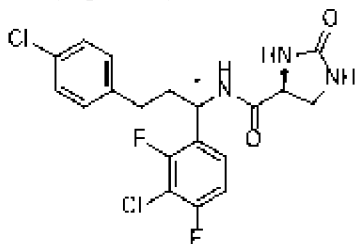
указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К смеси (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (26 мг, 0,20 ммоль), (3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метанамина (71 мг, 0,20 ммоль) и HATU (91 мг, 0,24 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли N-метилморфолин (0,079 мл, 0,72 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Затем остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ X) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 51A N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид; и второй элюированный диастереомер 51B N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 51A: LRMS m/z (M+H): вычислено 466,1, найдено 466,3. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,55-7,30 (м, 1H), 7,13 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,04-4,87 (м, 2H), 4,38 (дд, J=10,1, 6,2 Гц, 1H), 3,79 (т, J=9,7 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=9,3, 6,2 Гц, 1H). Диастереомер 51B: LRMS m/z (M+H): вычислено 466,1, найдено 466,3. ¹H-ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,34 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,59-7,28 (м, 1H), 7,23-6,90 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,14-4,88 (м, 2H), 4,39 (дд, J=10,0, 6,1 Гц, 1H), 3,78 (т, J=9,7 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=9,3, 6,1 Гц, 1H).

Примеры 52A и 52B

(S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-(3-хлор-2,4-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 3-хлор-2,4-дифторбензальдегида (3,0 г, 17 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 20 ммоль) в THF (50 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (10 мл, 34 ммоль) при к.т. После перемешивания в течение ночи при к.т. реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщ. NH₄Cl. Затем смесь суспендировали в EtOAc и фильтровали. Фильтрат отделяли и органический слой промывали насыщ. NH₄Cl, насыщ. NaHCO₃, водой, а затем

рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору N-(3-хлор-2,4-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,40 г, 1,4 ммоль) в THF (6 мл) добавляли бромид 4-хлорфенэтилмагния (6,0 мл, 3,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и EtOAc и перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли Celite® и смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем фильтровали через Celite®. Затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

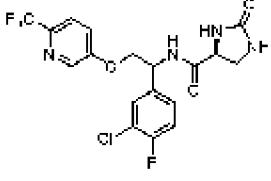
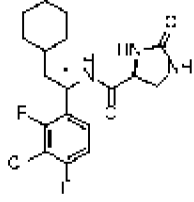
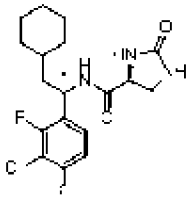
Стадия 3: гидрохлорид 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропан-1-амин. К раствору N-(1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,59 г, 1,4 ммоль) в DCM (2 мл) и MeOH (2 мл), добавляли насыщенный раствор HCl (8,0 мл, 32 ммоль, 4 М в EtOAc). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли DCM и концентрировали в вакууме. Затем полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 80:20; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали. Полученный остаток растворяли в MeOH/DCM и добавляли HCl (6,0 мл, 18 ммоль, 3 Н в MeOH). Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (4S)-N-((R и S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Во флакон, содержащий гидрохлорид 1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропан-1-амин (0,10 г, 0,29 ммоль) добавляли (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (45 мг, 0,35 ммоль), EDC (67 мг, 0,35 ммоль), НОВТ (47 мг, 0,35 ммоль), а затем DMF (2 мл) и DIPEA (75 мкл, 0,43 ммоль). После перемешивания в течение ночи при к.т. реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (4S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((R и S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ F) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 52А (4S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 52В (4S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 52А: LRMS m/z (M+H): вычислено 428,1, найдено 428,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 3H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,01-4,89 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H). Диастереомер 52В: LRMS m/z (M+H): вычислено 428,1, найдено 428,2. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,35-7,29 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H),

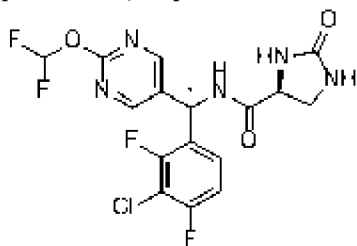
6,58 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H).

ТАБЛИЦА 7. Соединения примеров 53-54В получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 52А и 52В.

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
53		(4S)-N-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	447,1	447,2	Не разделенный
54А		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	386,1	386,4	Хиральный способ Y, пик 1
54В		(S)-N-((R или S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	386,1	386,4	Хиральный способ Y, пик 2

Примеры 55А и 55В

(4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидин. К раствору 5-бромпиримидин-2-ола (2,0 г, 11 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли K₂CO₃ (6,4 г, 46 ммоль) и этил 2-бром-2,2-

дифторацетат (4,6 г, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(дифторметокси)-5-винилпиримидин. К раствору 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидина (0,45 г, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0,56 г, 4,0 ммоль), трифтор(винил)борат калия (0,40 г, 3,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,10 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь дегазировали посредством N₂ и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(дифторметокси)пиримидин-5-карбальдегид. К раствору 2-(дифторметокси)-5-винилпиримидина (0,26 г, неочищенный) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (0,32 г, 3,0 ммоль), OsO₄ (38 мг, 0,15 ммоль) и NaIO₄ (1,3 г, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 13 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R)-N-((2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 2-(дифторметокси)пиримидин-5-карбальдегида (0,22 г, неочищенный) в THF (10 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,31 г, 2,5 ммоль) и Ti(OEt)₄ (0,58 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч, а затем добавляли воду. Смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (25% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

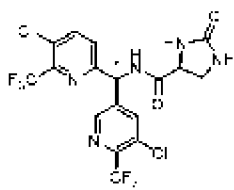
Стадия 5: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензолу (0,37 г, 1,6 ммоль) добавляли iPrMgCl (0,68 мл, 1,4 ммоль) в THF (0,68 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли (R)-N-((2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,15 г, 0,54 ммоль) в толуоле (3 мл) при -50°C. Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до 29°C и перемешивали при 29°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщенный NH₄Cl и смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и промывали рассолом. Объединенные органические слои сушили посредством Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали посредством преп. TLC на силикагеле (50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метанамина. К раствору (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,19 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (0,50 мл, 2,0 ммоль 4 Н в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

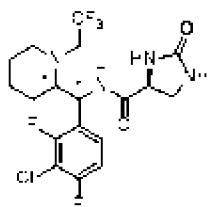
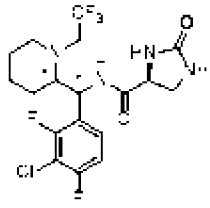
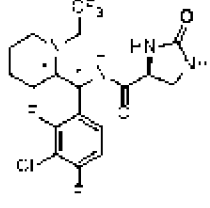
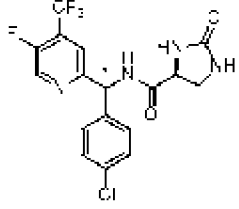
Стадия 7: (4S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метанамина (50 мг, неочищенный) в DMF (1,5 мл) добавляли TEA (0,024 мл, 0,17 ммоль), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (11 мг, 0,085 ммоль) и T₃P® (81 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч, затем разбавляли MeCN и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 73:27 до 43:57; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали. Полученный остаток растворяли в MeOH/DCM и добавляли HCl (6,0 мл, 18 ммоль, 3 Н в MeOH). Полученную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ H) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 55A (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, и второй элюированный диастереомер 55B (4S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 55A: LRMS m/z (M+H): вычислено 434,1, найдено 434,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (с, 2H), 7,57 (т, J=72,0 Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 3,77-3,82 (м, 1H), 3,44-3,48 (м, 1H). Диастереомер 55B: LRMS m/z (M+H): вычислено 434,1, найдено 434,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (с, 2H), 7,57 (т, J=72,0 Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 3,77-3,82 (м, 1H), 3,44-3,48 (м, 1H).

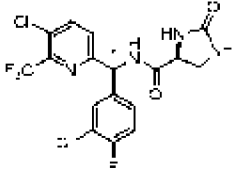
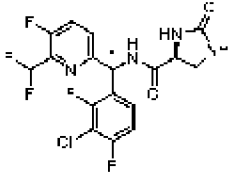
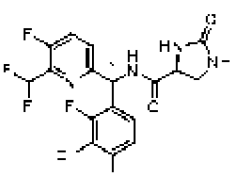
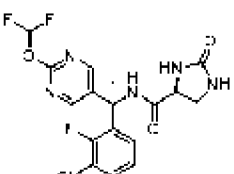
ТАБЛИЦА 8. Соединения примеров 56A-64B получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 55A и 55B.

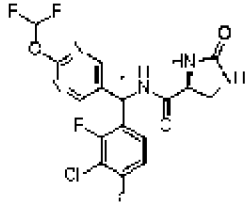
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
56A		(S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	502,0	502,0	Хиральный способ Z, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
56B		(S)-N-((R или S)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	502,0	502,0	Хиральный способ Z, пик 2
57A		(S)-N-((R или S)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	439,1	439,1	Хиральный способ AA, пик 1
57B		(S)-N-((R или S)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	439,1	439,1	Хиральный способ AA, пик 2
58A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R или S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,1	Хиральный способ C, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
58B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R или S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,1	Хиральный способ С, пик 2
58C		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R или S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,1	Хиральный способ С, пик 3
58D		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R или S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,1	Хиральный способ С, пик 4
59A		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	417,1	417,1	Хиральный способ АВ, пик 1

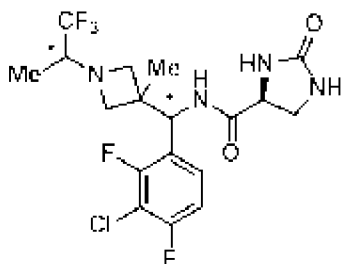
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
59B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	417,1	417,1	Хиральный способ АВ, пик 2
60A		(S)-N-((R или S)-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	423,1	423	Хиральный способ А, пик 1
60B		(S)-N-((R или S)-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	423,1	423	Хиральный способ А, пик 2
61		(S)-N-(бис(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	400,0	400,1	N/A
62A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	451	451,1	Хиральный способ АС, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
62B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	451	451,0	Хиральный способ АС, пик 2
63A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	435,1	435	Хиральный способ АА, пик 1
63B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	435,1	435	Хиральный способ АА, пик 2
64A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	434,1	434,0	Хиральный способ N, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
64B		(S)-N-((R) или (S))-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	434,1	434,0	Хиральный способ N, пик 2

Примеры 65A, 65B, 65C и 65D

(S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 3-(метокси(метил)карбамоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат. К раствору 1-(вос)-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (0,80 г, 3,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли CDI (1,2 г, 7,4 ммоль) при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли TEA (1,6 мл, 11 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,72 г, 7,4 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25-45% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил 3-(3-хлор-2,4-дифторбензоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (2,1 г, 9,2 ммоль) в THF (5 мл) добавляли iPrMgCl (4,6 мл, 9,2 ммоль, 2,0 М в THF) при 0°C. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли трет-бутил 3-(метокси(метил)карбамоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (0,79 г, 3,1 ммоль) в THF (5

мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем ей позволяли медленно нагреться до к.т. После перемешивания при к.т. в течение 10 ч реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10% $\text{EtOAc}:\text{PE}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: гидрохлорид (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метанона. Раствор трет-бутил 3-(3-хлор-2,4-дифторбензоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,58 ммоль) в HCl (10 мл, 40 ммоль, 4 Н в MeOH) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метанон. К раствору гидрохлорида (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метилазетидин-3-ил)метанона (0,14 г, неочищенный) в DCE (2 мл) добавляли MgSO_4 (0,14 г, 1,1 ммоль), 1,1,1-трифторпропан-2-он (0,13 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, затем добавляли NaBH_3CN (54 мг, 0,86 ммоль) тремя партиями с интервалом один час. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. TLC на силикагеле (10% $\text{EtOAc}:\text{PE}$) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (R)-N-(-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)пропан-2-сульфинамид. Смесь (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метанона (0,18 г, 0,53 ммоль), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,24 г, 1,1 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (77 мг, 0,63 ммоль) в толуоле (2 мл) закрывали в 10-мл флаконе и перемешивали при 110°C в течение 4 ч при облучении микроволновым излучением. Затем реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Раствор (R)-N-(-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)пропан-2-сульфинамида (0,20 г, неочищенный) в THF (2 мл) и воде (0,02 мл) охлаждали до -78°C, а затем добавляли NaBH_4 (31 мг, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метанамин. Раствор (R)-N-((3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-

трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,17 г, 0,50 ммоль) в HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4 Н в MeOH) перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Затем растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

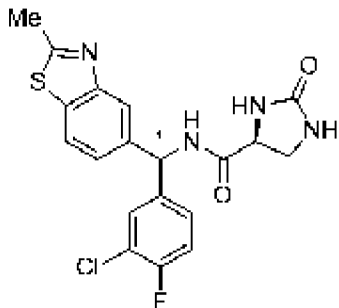
Стадия 8: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R и S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метанамина (0,12 г, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,12 мл, 0,70 ммоль), T₃P® (0,33 г, 0,52 ммоль, 50% в EtOAc) и (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 65:35 до 35:65; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 9: (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R или S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R и S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид очищали хиральной SFC (Phenomenex-Cellulose-2, соразтворитель: 35% EtOH(0,1%NH₃H₂O) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный изомер 65A (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R или S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, второй элюированный изомер 65B (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R или S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, третий элюированный изомер 65C (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R или S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и четвертый элюированный изомер 65D (S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R или S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Изомер 65A: LRMS m/z (M+H): вычислено 455,1, найдено 455,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,30-7,41 (м, 1H), 7,10-7,19 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,37 (дд, J=6,4, 10,4 Гц, 1H), 3,80 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,39-3,45 (м, 2H), 3,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 1,23 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H). Изомер 65B: LRMS m/z (M+H): вычислено 455,1, найдено 455,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,40 (м, 1H), 7,13 (т, J=8,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,32 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,79 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=6,0, 9,5 Гц, 1H), 3,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,12 (дд, J=7,5, 12,0 Гц, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H). Изомер 65C: LRMS m/z (M+H): вычислено 455,1, найдено 455,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,32-7,37 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,32 (дд, J=6,8, 10,0 Гц, 1H), 3,78 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,09 (д, J=7,4 Гц, 1H), 2,94-3,01 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H). Изомер 65D: LRMS m/z (M+H): вычислено 455,1, найдено 455,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,32-7,37 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,35 (дд, J=6,5, 10,0 Гц, 1H), 3,78 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=6,5, 9,0 Гц, 1H), 3,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,12 (дд, J=8,0, 10,0 Гц, 2H), 2,94-3,00 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 1,12

(д, J=6,5 Гц, 3H).

Примеры 66А и 66В

(S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-метокси-N,2-диметилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид. 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбоновую кислоту (1,0 г, 5,2 ммоль), N-метилморфолин (0,57 мл, 5,2 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (0,50 г, 5,2 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) при к.т., затем добавляли НАТУ (2,5 г, 6,5 ммоль). Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH):hex с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанол. К раствору 2-хлор-1-фтор-4-йодбензола (0,87 мл, 6,8 ммоль) в THF (5,6 мл) при 0°C медленно капельно добавляли iPrMgCl (2,3 мл, 4,5 ммоль) в течение 5 минут. Смеси позволяли перемешаться в течение 15 минут, а затем медленно добавляли к раствору N-метокси-N,2-диметилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид (0,53 г, 2,3 ммоль) в толуоле (28 мл) при 0°C. Затем реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 1 М HCl, перемешивали в течение 10 минут, а затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

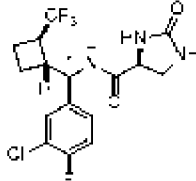
Стадия 3: (3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанамин. Раствор (3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанола (0,39 г, 1,3 ммоль), NH₄OAc (2,0 г, 26 ммоль) и NaCNBH₃ (0,24 г, 3,8 ммоль) в EtOH (8 мл) нагревали посредством облучения микроволновым излучением в течение 15 мин при 130°C. Затем реакционную смесь гасили избытком TFA (9,8 мл, 0,13 моль) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 95:5 до 5:95; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-

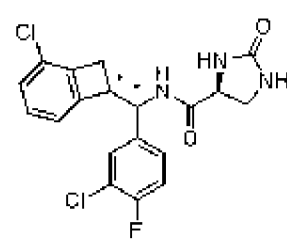
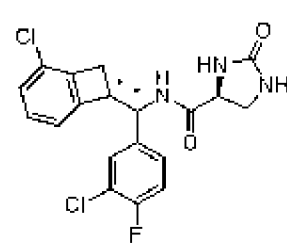
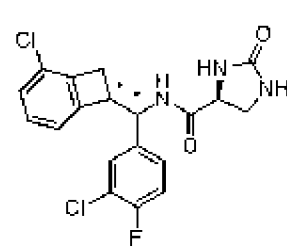
2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К раствору (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (21 мг, 0,16 ммоль), (3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанамина (75 мг, 0,18 ммоль) и DIEA (0,093 мл, 0,54 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (88 мг, 0,23 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли MeOH и реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 95:5 до 5:95; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

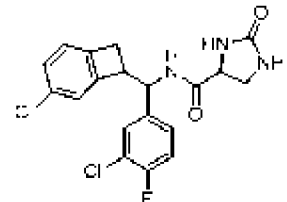
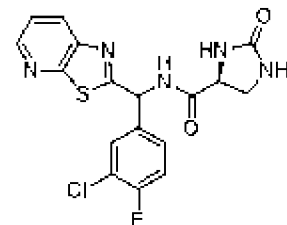
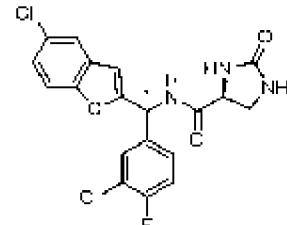
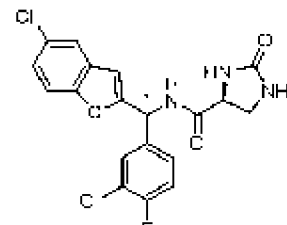
Стадия 5: (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-N-((R и S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (способ AD) с получением указанных в заголовке соединений: первый элюированный диастереомер 66A (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и второй элюированный диастереомер 66B (S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 66A: LRMS m/z (M+H): вычислено 419,1, найдено 419,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 6,32-6,27 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,2, 6,3 Гц, 1H), 3,56 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,78 (с, 3H). Диастереомер 66B: LRMS m/z (M+H): вычислено 419,1, найдено 419,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,58 (дд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 6,32-6,28 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,6, 6,0 Гц, 1H), 3,56 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=8,4, 6,3 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H).

ТАБЛИЦА 9. Соединения примеров 67A-79H получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примеров 66A и 66B.

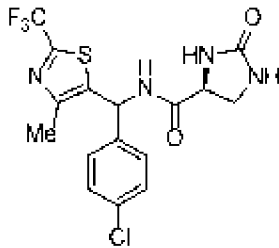
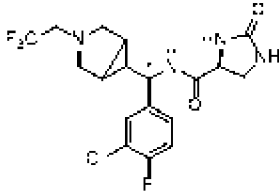
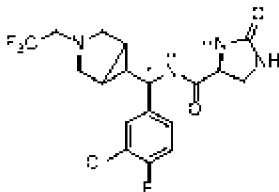
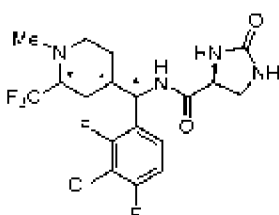
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
67A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	394,1	394,3	Прогон на стадии 2 при -20°C. Конечная очистка хроматографией на силикагеле, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
67B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	394,1	394,3	Прогон на стадии 2 при -20°C. Конечная очистка хроматографией на силикагеле,, пик 2
68		(4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(3,3-диметил-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	422,1	422,2	Не разделенный
69		(4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-фторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	392,1	392,2	Не разделенный
70A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R или S)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	408,1	408,2	Хиральный способ L, пик 1

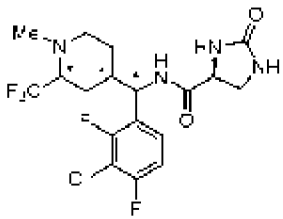
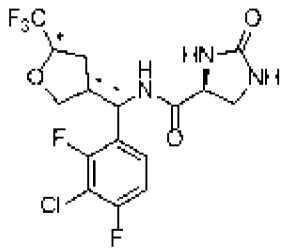
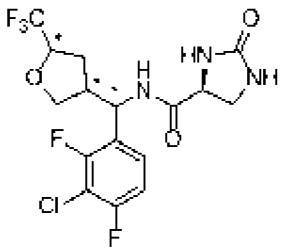
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		4-карбоксамид			
70B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R или S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	408,1	408,2	Хиральный способ L, пик 2
70C		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R или S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	408,1	408,2	Хиральный способ L, пик 3
70D		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R или S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	408,1	408,2	Хиральный способ L, пик 4

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
71		(4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	408,1	408,1	Не разделенный
72		(4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(тиазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	406,1	406,1	Не разделенный
73А		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	422	422,1	Хиральный способ АЕ, пик 1
73В		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	422	422,1	Хиральный способ АЕ, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
74A		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	397,1	397,3	Хиральный способ М, пик 1
74B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	397,1	397,3	Хиральный способ М, пик 2
75A		(S)-N-((R или S)-(1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	402,1	402,1	Хиральный способ АF, пик 1
75B		(S)-N-((R или S)-(1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	402,1	402,1	Хиральный способ АF, пик 2

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
76		(4S)-N-((4-хлорфенил)(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	419,1	419,1	Не разделенный
77A		(4S)-N-((1(R или S))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	435,1	435,4	Хиральный способ L, пик 1
77B		(4S)-N-((1(R или S))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	435,1	435,4	Хиральный способ L, пик 2
78A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-1-метил-2-(трифторметил)пипе	455,1	455,5	Хиральный способ AG, пик 1

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		ридин-4-ил)метил)- 2- оксоимидазолидин- 4-карбоксамид			
78B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,4	Хиральный способ AG, пик 2
78C		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,4	Хиральный способ AG, пик 3
78D		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,4	Хиральный способ AG, пик 4

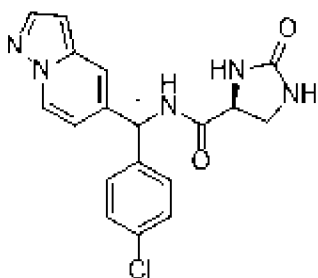
Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
		2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид			
78E		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	455,1	455,4	Хиральный способ AG, пик 5
79A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 1; затем хиральный способ АІ, пик 1А
79B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 1; затем хиральный способ АІ, пик 1В

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
79C		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 2; затем хиральный способ АЈ, пик 2А; затем хиральный способ АК, пик 2А1
79D		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 2; затем хиральный способ АЈ, пик 2А; затем хиральный способ АК, пик 2А2
79Е		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 2; затем хиральный способ АЈ, пик 2В

Пример	Структура	Наименование	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
79F		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 2; затем хиральный способ АЈ, пик 2С
79G		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 3
79H		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис или транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	428,1	428,4	Хиральный способ АН, пик 4

Пример 80А

(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (R)-2-метил-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илметил)пропан-2-сульфинамид. (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,46 г, 3,8 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбальдегид (0,50 г, 3,4 ммоль) растворяли в THF (12 мл) при к.т. и обрабатывали $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,6 мл, 6,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R)-N-((4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору (R)-2-метил-N-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илметил)пропан-2-сульфинамида (0,74 г, 3,0 ммоль) в толуоле (20 мл) при -20°C капельно добавляли (4-хлорфенил)магнийбромид (4,5 мл, 4,5 ммоль, 1 М в THF) в течение 1 минуты. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, затем гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения. Основной изомер указанного в заголовке соединения использовали на следующей стадии.

Стадия 3: гидрохлорид (4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метанамина. (R)-N-((4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,77 мг, 2,1 ммоль) растворяли в этилацетате (8,5 мл) и добавляли насыщ. HCl (7,7 мл, 53 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения.

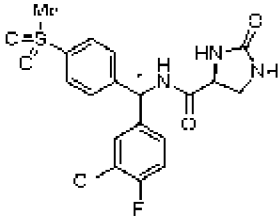
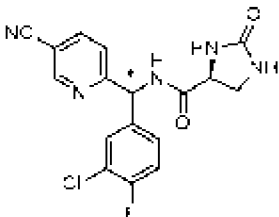
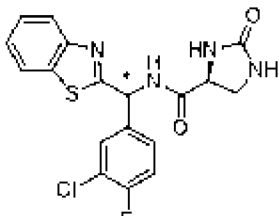
Стадия 4: (S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (30 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорид (4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метанамина (75 мг, 0,26 ммоль) и DIEA (0,13 мл, 0,77 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), а затем добавляли HATU (0,13 г, 0,33 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем добавляли MeOH. Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 95:5 до 5:95; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)). Фракции, содержавшие продукт, объединяли, подщелачивали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой сушили посредством MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 370,1, найдено 370,2. ^1H -ЯМР (500 МГц,

DMSO-d₆) δ 8,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,74 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,65-6,51 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,56 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H).

ТАБЛИЦА 10. Соединения примеров 81-88 получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примера 80А.

При мер	Структура	Наименование	Вычисл ено [M+H] ⁺	Найде но [M+H]] ⁺	Условия
81		(4S)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	387,1	387,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Рацемический
82A		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	370,1	370,2	Основной изомер с использованием S-сульфинамида
82B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	370,1	370,2	Основной изомер с использованием S-сульфинамида
80B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	370,1	370,2	Основной изомер с использованием S-сульфинамида

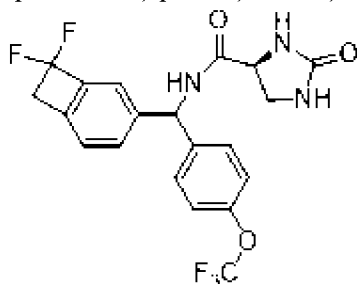
При мер	Структура	Наименование	Вычисл ено [M+H] ⁺	Найде но [M+H] ⁺	Условия
83A		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	385,1	385,2	Основной изомер с использованием S-сульфинамида
83B		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	385,1	385,2	Основной изомер с использованием R-сульфинамида
84		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	419,1	419,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием R-сульфинамида
85A		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	426,1	426,1	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием S-сульфинамида

При мер	Структура	Наименование	Вычисл ено [M+H] ⁺	Найде но [M+H]] ⁺	Условия
85B		(S)-N-((R или S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	426,1	426,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием S-сульфинамида
86		(4S)-N-[(3-хлор-4-фторфенил)(5-цианопиридин-2-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	374,1	374,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием S-сульфинамида
87		(S)-N-((R или S)-бензо[d]тиазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	405,1	405,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием R-сульфинамида

При мер	Структура	Наименование	Вычисл ено [M+H] ⁺	Найде но [M+H] ⁺	Условия
88		(S)-N-((R или S)-бензо[d]оксазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	389,1	389,2	Прогон на стадии 2 при 0°C. Основной изомер с использованием R-сульфинамида

Пример 89

(S)-N-((R или S)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: (5-бром-2-метилфенил)(4,8-ди-трет-бутил-2,10-диметил-6-оксидо-12Н-дibenzo[d, g]-[1,3,2]диоксафосфосин-6-ил)метанон. К раствору 5-бром-2-метилбензойной кислоты (3,2 г, 15 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли (COCl)₂ (7,4 мл, 15 ммоль, 2 М в DCM), а затем две капли DMF. Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в DCM (15 мл) и капельно добавляли в течение 1 ч к раствору 6-оксида 4,8-ди-трет-бутил-2,10-диметил-12Н-дibenzo[d, g]-[1,3,2]диоксафосфоцина (2,9 г, 7,4 ммоль) и DIEA (6,5 мл, 37 ммоль) в DCM (15 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при к.т., затем разбавляли DCM, промывали водн. HCl (1 М), а затем насыщ. NaHCO₃. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4-бромбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-он. Раствор (5-бром-2-метилфенил)(4,8-ди-трет-бутил-2,10-диметил-6-оксидо-12Н-дibenzo[d, g]-[1,3,2]диоксафосфоцин-6-ил)метанона (3,6 г, 6,1 ммоль) в толуоле (60 мл) облучали при

420 нМ в фотореакторе Penn ОС (интенсивность 100%) в течение 8 ч. Добавляли оксид алюминия (6,2 г, 61 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 3-бром-8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен. Deoxofluor® (3,1 мл, 17 ммоль) добавляли к 4-бромбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ону (0,66 г, 3,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили медленным добавлением к ледяному насыщ. Na_2HCO_3 , и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид. Смесь 3-бром-8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена (0,47 г, 2,1 ммоль), формиата натрия (0,22 г, 3,2 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 г, 0,22 ммоль) в DMF (8,6 мл) помещали в условия 20 фунт./кв. дюйм (138 кПа) СО и нагревали до 110°C в течение 16 ч. Затем реакционной смеси позволили остыть до к.т., разбавляли гексаном, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (S)-N-((8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегида (0,38 г, 2,3 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,28 г, 2,3 ммоль) в THF (9 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,96 мл, 4,6 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем гасили насыщ. NaHCO_3 . Смесь фильтровали, промывали EtOAc и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

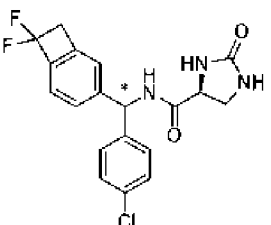
Стадия 6: (S)-N-((8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси ((S)-N-((8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (48 мг, 0,18 ммоль), тетрафторбората бис(ацетонитрил)(1,5-циклооктадиен)родия(I) (6,7 мг, 0,018 ммоль), (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (0,11 г, 0,53 ммоль) и диоксана (0,4 мл) добавляли TEA (74 мкл, 0,53 ммоль), а затем воду (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc:hex) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: гидрохлорид (8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метанамина. (S)-N-((8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (28 мг, 0,065 ммоль) отбирали в EtOAc (0,25 мл) и охлаждали до 0°C. Затем через эту смесь

барботировали газообразный HCl в течение 15 секунд до насыщения. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

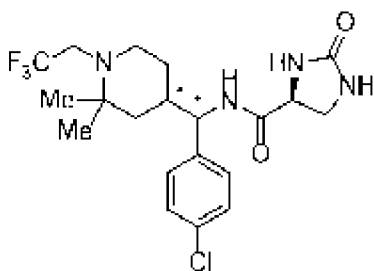
Стадия 8: (S)-N-((R или S)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-трифтор-метокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К смеси гидрохлорида (8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-трифторметокси)фенил)метанамина (23 мг, неочищенный), (S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты (10 мг, 0,079 ммоль) и DIEA (0,033 мл, 0,19 ммоль) в DMF (0,25 мл) добавляли HATU (31 мг, 0,082 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 95:5 до 5:95; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и подщелачивали насыщ. NaHCO₃, а затем экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. LRMS m/z (M+H): вычислено 442,1, найдено 442,2. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55-7,32 (м, 7H), 6,58 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,92-3,67 (м, 2H), 3,55 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H).

ТАБЛИЦА 11. Соединение примера 90 получали по методике синтеза, сходной с методикой синтеза примера 89.

Пример	Структура	Наименование IUPAC	Вычислено [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
90		(S)-N-((R или S)-(4-хлорфенил)(7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	392,1	392,2

Примеры 91A, 91B, 91C и 91D

(4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 4-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,9 ммоль) и соли N, O-диметилгидроксиламина с HCl (0,23 г, 2,3 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HOAt (0,34 г, 2,5 ммоль), EDC (0,45 г, 2,3 ммоль) и DIEA (1,2 мл, 7,0 ммоль) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN (0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил 4-(4-хлорбензоил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат. Раствор трет-бутил 4-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,32 г, 1,1 ммоль) в сухом THF (10 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли (4-хлорфенил)магнийбромид (6,5 мл, 6,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем ей постепенно позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN(0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил-4-(амино(4-хлорфенил)метил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат.

Трет-бутил 4-(4-хлорбензоил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,57 ммоль) и NH₄OAc (0,44 г, 5,7 ммоль) объединяли в EtOH (5 мл) в 20-мл флаконе для обработки микроволновым излучением, а затем добавляли NaBH₃CN (89 мг, 1,4 ммоль) при к.т. Флакон закрывали и смесь перемешивали и нагревали при 140°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN(0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: трет-бутил 4-((4-хлорфенил)((S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамидо)метил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(амино(4-хлорфенил)метил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (81 мг, 0,23 ммоль) и HATU (88 мг, 0,23 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли N-метилморфолин (0,076 мл, 0,69 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN(0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (4S)-N-((4-хлорфенил)(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-((4-хлорфенил)((S)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамидо)метил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (0,22 мл, 0,86 ммоль, 4 М в диоксане) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т, а затем нагревали до 50°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: (4S)-N-((R и S)(4-хлорфенил)((R и S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид: (4S)-N-((4-хлорфенил)(2,2-диметилпиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид (65 мг, 0,18 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,051 мл, 0,36 ммоль) объединяли в MeCN (3 мл) во флаконе для обработки микроволновым излучением и добавляли DIEA (0,062 мл, 0,36 ммоль). Флакон закрывали и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (от 90:10 до 100:0; вода (0,1% TFA):MeCN(0,1% TFA)), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: (4S)-N-((R или S)(4-хлорфенил)((R или S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. (4S)-N-((R и S)(4-хлорфенил)((R и S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид разделяли хиральной SFC (OD-H, соразтворитель: 15% IPA) с получением 3 пиков: первый пик далее разделяли хиральной SFC (AS-H, соразтворитель: 15% IPA) с получением указанного в заголовке соединения: диастереомер 91A (4S)-N-((R или S)(4-хлорфенил)((R или S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид и диастереомер 91B (4S)-N-((R или S)(4-хлорфенил)((R или S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид, диастереомер 91C (4S)-N-((R или S)(4-хлорфенил)((R или S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид; и диастереомер 91D (4S)-N-((R или S)(4-хлорфенил)((R или S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид. Диастереомер 91A: LRMS m/z (M+H): вычислено 447,2, найдено 447,5. ¹H-ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ 7,37-7,25 (м, 4H), 4,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=10,1, 6,2 Гц, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 2H), 2,88 (дт, J=11,9, 4,0 Гц, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,05 (дтт, J=18,8, 7,1, 3,3 Гц, 1H), 1,84 (дд, J=10,1, 2,7 Гц, 1H), 1,33-1,28 (м, 1H), 1,17-1,09 (м, 1H), 1,05 (дд, J=7,9, 5,1 Гц, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (с, 3H). Диастереомер 91B: LRMS m/z (M+H): вычислено 447,2, найдено 447,5. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,37-7,26 (м, 4H), 4,58 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=10,0, 6,2 Гц, 1H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,75 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,61-2,49 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,65 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,31-1,17 (м, 3H), 1,13 (с, 3H), 0,99 (с, 3H). Диастереомер 91C: LRMS m/z (M+H): вычислено 447,2, найдено 447,4. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,36-7,23 (м, 4H), 4,57 (д, J=9,1 Гц, 1H),

4,30 (дд, J=10,1, 6,5 Гц, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,37 (дд, J=16,2, 10,6 Гц, 2H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,55 (ддт, J=18,0, 12,4, 6,3 Гц, 2H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 1H), 1,30-1,16 (м, 3H), 1,13 (с, 3H), 0,99 (с, 3H). Диастереомер 91D: LRMS m/z (M+H): вычислено 447,2, найдено 447,5. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,35-7,26 (м, 4H), 4,54 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=10,0, 6,5 Гц, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,57 (дд, J=15,8, 9,2 Гц, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,84 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,36-1,25 (м, 1H), 1,13 (т, J=12,6 Гц, 1H), 1,08-1,03 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

ПРИМЕР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

В качестве конкретного варианта осуществления пероральной фармацевтической композиции, таблетка с дозировкой 100 мг состоит из 100 мг соединения любого из примеров, 268 мг микрокристаллической целлюлозы, 20 мг кроскармеллозы натрия и 4 мг стеарата магния. Сначала смешивают микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу. Затем смесь смазывают стеаратом магния и прессуют в таблетки.

СПОСОБЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Экспериментальная методика анализа Qube®

Соединения тестировали в отношении каналов Na_v1.8 и Na_v1.5 человека, стабильно экспрессированных в клетках почки эмбриона человека (НЕК) 293. Измерение тока натрия на Qube® проводили следующим образом: автоматический 384-луночный анализ методом фиксации потенциала на платформе Qube® (Sophion Biosciences) использовали для определения ингибирования тока натрия через каналы Na_v1.8 и Na_v1.5 человека. Регистрацию фиксации напряжения цельных клеток проводили в QChips® (Sophion Biosciences) при комнатной температуре. Измерение тока Na_v1.8 на Qube® проводили следующим образом: ток Na_v1.8 индуцировали 10-секундной последовательностью импульсов 1 Герц (Гц) из исходного потенциала -90 милливольт (мВ), применяемой к клеткам один раз в минуту в контрольных условиях (только DMSO) и после добавления соединения. Стимуляция последовательностью импульсов 1 Герц состояла из десяти тестовых импульсов до 10 милливольт (мВ) в течение 20 миллисекунд (мс), после каждого из которого следовала реполяризация в течение 980 миллисекунд до -67 милливольт. В конце стимуляции 10-секундной последовательностью импульсов использовали стадию гиперполяризации в течение 5 секунд до -100 милливольт (мВ) для восстановления Na_v1.8 от быстрой инактивации. Пиковые токи, индуцированные 1-м и 10-м тестовыми импульсами, использовали для определения величин IC₅₀ для ингибирования в покое и ингибирования в инактивированном состоянии. Показатели тока Na_v1.5 на Qube® получали следующим образом: токи Na_v1.5 индуцировали 200-секундной последовательностью импульса 3 Герц в контрольных условиях (только DMSO) и после добавления соединения. Последовательность импульсов состояла из шестидесяти 20-миллисекундных тестовых импульсов до 0 милливольт от исходного потенциала -80 милливольт (мВ). Средние пиковые токи, индуцированные последними 3 тестовыми импульсами, использовали для определения величин IC₅₀ для ингибирования Na_v1.5.

Для регистраций Qube® использовали следующие буферы: внешний буфер для регистрации Qube® для Nav1.8: 150 NaCl, 2 CaCl₂, 5 KCl, 1 Mg Cl₂, 10 HEPES, 12 декстроза; внешний буфер для регистрации Qube® для Nav1.5: 120 N-метил-D-глюкамин, 40 NaCl, 1 KCl, 2,7 CaCl₂, 5 HEPES, 0,5 MgCl₂; и внутренний буфер для регистрации Qube®: 120 CsF, 30 CsCl, 10 EGTA, 5 HEPES, 5 NaF, 2 MgCl₂.

Для всех экспериментов Qube® использовали оффлайн-анализ для определения процентного ингибирования в зависимости от концентрации лекарственного средства. Величины IC₅₀ определяли путем аппроксимации к уравнению Хилла.

Соединения по настоящему изобретению имеют величины IC₅₀ для Nav1.8 в анализе Qube® менее 25 микромоль/л. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют величины IC₅₀ для Nav1.8 в анализе Qube® менее 5 микромоль/л. Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют величины IC₅₀ для Nav1.8 в анализе Qube® менее 1 микромоль/л. Конкретные величины IC₅₀ для соединений примеров 1A-74B в анализе Qube® приведены в таблице I.

Таблица I. Величины IC₅₀ (нМ) для соединений примеров в анализе Qube® для Nav1.8

Пример	IC ₅₀ (нМ)		Пример	IC ₅₀ (нМ)
1A	4,0		47B	3,9
1B	22		48	16
2A	34		49A	7,6
2B	8100		49B	6,8
3A	9,7		50A	45
3B	2,7		50B	206
4A	203		51A	9,2
4B	6,2		51B	166
5A	1,6		52A	46
5B	74		52B	4,3
6	28		53	219
7A	1,1		54A	3,2
7B	44		54B	50
8A	1140		55A	79
8B	8,4		55B	805
8C	23		56A	2,5
9A	2,0		56B	4,5
9B	2,0		57A	3,5
10A	1070		57B	2,4

Пример	IC ₅₀ (нМ)		Пример	IC ₅₀ (нМ)
10B	504		58A	2010
11A	50		58C	130
11B	3,9		58B	35
12A	81		58D	787
12B	1420		59A	44
13A	1,1		59B	62
13B	38		60A	3,1
14A	2,4		60B	3,8
14B	21		61	0,7
15A	31		62A	8,0
15B	965		62B	0,4
16A	1,1		63A	4,2
16B	14		63B	16
17A	0,6		64A	79
17B	7		64B	805
18A	18		65A	16200
18B	17		65B	302
19	116		65C	309
20A	19200		65D	7760
20B	9480		66A	63
21A	209		66B	3,8
21B	14700		67A	182
22A	373		67B	965
22B	6410		68	604
23A	15		69	141
23B	4,9		70A	26
23C	62		70B	9,0
23D	190		70C	117
24A	3,1		70D	650
24B	41		71	44
25A	22		72	74
25B	189		73A	0,2
26A	413		73B	0,2

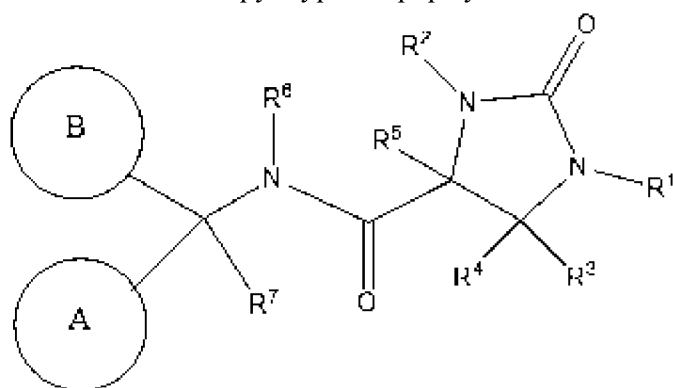
Пример	IC ₅₀ (нМ)		Пример	IC ₅₀ (нМ)
26B	22200		74A	19
26C	386		74B	244
26D	7830		75A	58
27A	5,8		75B	115
27B	244		76	35
28A	633		77A	26
28B	436		77B	267
29A	110		78A	4070
29B	161		78B	9500
30A	4,6		78C	8630
30B	458		78D	4660
31A	5,2		78E	24
31B	268		79A	39
32A	3,4		79B	190
32B	67		79C	886
33A	1,3		79D	3680
33B	39		79E	49
34A	3,8		79F	520
34B	76		79G	2330
35A	2,4		79H	3860
35B	64		80A	100
36A	12		80B	107
36B	186		81	54
37	11		82A	255
38	1,1		82B	93
39A	1,3		83A	147
39B	2,5		83B	201
40A	21		84	29
40B	3,5		85A	372
41A	1,7		85B	1280
41B	16		86	320
42	190		87	2,9
43	13		88	8,6

Пример	IC ₅₀ (нМ)		Пример	IC ₅₀ (нМ)
44	3,1		89	4,9
45A	10		90	3,8
45B	125		91A	289
46B	27		91B	899
46B	6,0		91C	2960
47A	5,2		91D	458

Объем формулы изобретения не должен ограничиваться предпочтительными вариантами осуществления, приведенными в примерах, а ему должна быть дана наиболее широкая интерпретация, согласующаяся с описанием в целом. В то время как изобретение описано и проиллюстрировано с помощью определенных его конкретных вариантов осуществления, специалистам в данной области будет понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или дополнения в методики и протоколы могут быть внесены без отклонения от объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных дозировок, указанных в настоящем описании выше, могут быть применимы вследствие варьирования способности к ответу у млекопитающего, подвергаемого лечению по каким-либо из показаний соединениями по изобретению, указанными выше. Конкретные наблюдаемые фармакологические ответы могут варьироваться в соответствии с или в зависимости от конкретных выбранных активных соединений или того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также от используемого типа состава и пути введения, и такое ожидаемое варьирование или различие результатов предусматривается в соответствии с задачей и практикой настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где
один из A и B выбран из:

- 1) арила и
- 2) гетероарила,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от
одного до пяти заместителей, выбранных из R^a, и
другой из A и B выбран из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) C₁₋₆алкиларила,
- 4) -C₃₋₈циклоалкиларила,
- 5) -C₂₋₈циклогетероалкиларила,
- 6) -C₁₋₆алкилгетероарила,
- 7) -C₃₋₈циклоалкилгетероарила,
- 8) -C₂₋₈циклогетероалкилгетероарила,
- 9) -C₁₋₆алкил-О-арила,
- 10) -C₁₋₆алкил-О-гетероарила,
- 11) C₃₋₁₂циклоалкила,
- 12) C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 13) -C₁₋₆алкил-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 14) -C₁₋₆алкил-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 15) -C₁₋₆алкил-О-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 16) -C₁₋₆алкил-О-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 17) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N(R^h)₂,
- 18) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкенилом или C₄₋₆циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и

$N(R^h)_2$,

19) $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$, и

20) $-C_{0-6}$ алкилгетероарила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкенилом или C_{4-6} циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_2$,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{3-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{3-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,
- 9) $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$,
- 10) $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$,
- 11) $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$,
- 12) $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$,
- 13) $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$,
- 14) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$,
- 15) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$,
- 16) $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, и
- 17) $-(CH_2)_nNR^eR^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,
- 3) $-C_{3-6}$ алкенила,
- 4) $-C_{3-6}$ алкинила,
- 5) $-C_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-C_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(CH_2)_sC(O)R^j$,

- 9) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 10) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 11) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,
- 12) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 13) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- 15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 16) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ и
- 17) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила,
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,
- 5) $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-\text{C}_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-\text{C}_{1-6}$ алкил-О- $-\text{C}_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 9) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 10) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 11) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,
- 12) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 13) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- 15) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 16) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ и
- 17) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f , и

где R^3 и R^4 , и атомы углерода, к которым они присоединены, могут образовывать $-\text{C}_{3-5}$ циклоалкильное кольцо;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила,
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,

- 5) $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,
- 6) $-\text{C}_{2-10}$ циклогетероалкила,
- 7) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила-,
- 8) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 9) $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 10) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- 11) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,
- 12) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 13) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- 15) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- 16) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ и
- 17) $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ циклогетероалкила,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^7 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 3) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила и
- 4) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,

где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-\text{CF}_3$,
- 2) $-\text{OCF}_3$,
- 3) $-\text{CHF}_2$,
- 4) $-\text{OCHF}_2$,

- 5) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
- 6) $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,
- 7) $-\text{CF}_2\text{CH}_3$,
- 8) CN ,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 12) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- 13) $-\text{C}_{2-6}$ алкенила,
- 14) $-\text{C}_{2-6}$ алкинила,
- 15) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,
- 16) $-\text{C}_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 17) арила,
- 18) гетероарила,
- 19) $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила,
- 20) $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 21) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 22) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 23) $-\text{C}_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкила,
- 24) $-\text{C}_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 25) $-\text{C}_{2-6}$ алкениларила,
- 26) $-\text{C}_{2-6}$ алкенилгетероарила,
- 27) $-\text{C}_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила,
- 28) $-\text{C}_{2-6}$ алкинил- C_{2-6} циклогетероалкила,
- 29) $-\text{C}_{2-6}$ алкиниларила,
- 30) $-\text{C}_{2-6}$ алкинилгетероарила,
- 31) $-\text{OH}$,
- 32) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{1-6}$ алкила,
- 33) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ алкенила,
- 34) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ алкинила,
- 35) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{3-6}$ циклоалкила,
- 36) $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}_{2-6}$ гетероциклоалкила,
- 37) $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ -арила,
- 38) $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ -гетероарила,
- 39) $-\text{OC}_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила,
- 40) $-\text{OC}_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкила,
- 41) $-\text{OC}_{1-6}$ алкиларила,
- 42) $-\text{OC}_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 43) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 44) $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,

45) $-N(R^k)_2$ и

46) $-NR^kR^L$,

где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH , $-C_{1-6}$ алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,
- 3) $-CHF_2$,
- 4) $-OCHF_2$,
- 5) $-CH_2CF_3$,
- 6) $-OCH_2CF_3$,
- 7) $-CF_2CH_3$,
- 8) CN ,
- 9) оксо,
- 10) галогена,
- 11) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила,
- 12) $-C_{1-6}$ алкила,
- 13) $-C_{2-6}$ алкенила,
- 14) $-C_{2-6}$ алкинила,
- 15) $-O-C_{1-6}$ алкила,
- 16) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- 17) $-O-C_{3-6}$ циклоалкила,
- 18) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 19) арила,
- 20) гетероарила,
- 21) $-C_{1-6}$ алкиларила,
- 22) $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,
- 23) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- 24) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 25) $-C_{2-6}$ алкенил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- 26) $-C_{2-6}$ алкенил- $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 27) $-C_{2-6}$ алкениларила,
- 28) $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила,
- 29) $-C_{2-6}$ алкинил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- 30) $-C_{2-6}$ алкинил- $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- 31) $-C_{2-6}$ алкиниларила,
- 32) $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила,
- 33) $-OH$,
- 34) $-(CH_2)_q-OC_{1-6}$ алкила,
- 35) $-(CH_2)_q-OC_{2-6}$ алкенила,

- 36) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{2-6}\text{алкинила}$,
- 37) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 38) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OC}_{2-6}\text{Гетероциклоалкила}$,
- 39) $-(\text{CH}_2)_q-\text{О-арила}$,
- 40) $-(\text{CH}_2)_q-\text{О-гетероарила}$,
- 41) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил-С}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- 42) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкил-С}_{2-6}\text{гетероциклоалкила}$,
- 43) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкиларила}$,
- 44) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкилгетероарила}$,
- 45) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 46) $-\text{C}_{1-6}\text{алкил-S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
- 47) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^L$ и
- 48) $-\text{NR}^k\text{R}^L$,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$;

R^c выбран из:

- 1) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 2) ОН ,
- 3) галогена и
- 4) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^d выбран из:

- 1) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 2) ОН ,
- 3) галогена и
- 4) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^e выбран из:

- 1) водорода и
- 2) $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$;

R^f выбран из:

- 1) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- 2) ОН ,
- 3) галогена и
- 4) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^g выбран из:

- 1) $-C_{1-6}$ алкила,
- 2) OH,
- 3) галогена и
- 4) $-OC_{1-6}$ алкила,

где алкил может быть незамещенным или замещен посредством от одного до трех атомов галогена;

R^h выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C_{1-6} алкила;

R^i выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} циклоалкила,
- 4) арила и
- 5) гетероарила;

R^j выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} алкенила,
- 4) C_{3-6} алкинила,
- 5) C_{3-6} циклоалкила,
- 6) C_{2-5} циклогетероалкила,
- 7) арила и
- 8) гетероарила;

R^k выбран из:

- 1) водорода и
- 2) C_{1-6} алкила;

R^L выбран из:

- 1) водорода,
- 2) C_{1-6} алкила,
- 3) C_{3-6} циклоалкила,
- 4) арила и
- 5) гетероарила;

m независимо выбран из 0-2;

n независимо выбран из 2-6;

p независимо выбран из 0-3;

q независимо выбран из 0-3;

r независимо выбран из 0-2 и

s независимо выбран из 0-6.

2. Соединение по п.1, где А выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила и
- 2) гетероарил,

где А является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где А выбран из группы, состоящей из:

- 1) фенила и
- 2) пиридина,

где каждый фенил и пиридин является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где А представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где А представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) -C₁₋₆алкиларила,
- 4) -C₃₋₈циклоалкиларила,
- 5) -C₂₋₈циклогетероалкиларила,
- 6) -C₁₋₆алкилгетероарила,
- 7) -C₃₋₈циклоалкилгетероарила,
- 8) -C₂₋₈циклогетероалкилгетероарила,
- 9) -C₁₋₆алкил-О-арила,
- 10) -C₁₋₆алкил-О-гетероарила,
- 11) -C₃₋₁₂циклоалкила,
- 12) -C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 13) -C₁₋₆алкил-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 14) -C₁₋₆алкил-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 15) -C₁₋₆алкил-О-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 16) -C₁₋₆алкил-О-C₂₋₁₂циклогетероалкила,

17) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,

18) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкенилом или C₄₋₆циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и N(R^h)₂,

19) -C₀₋₆алкилгетероарила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N(R^h)₂, и

20) -C₀₋₆алкилгетероарила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкенилом или C₄₋₆циклогетероалкенилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N(R^h)₂,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, где В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) -C₁₋₆алкиларила,
- 4) -C₁₋₆алкил-О-арила,
- 5) -C₁₋₆алкил-О-гетероарила,
- 6) -C₃₋₁₂циклоалкила,
- 7) -C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 8) -C₁₋₆алкил-C₃₋₁₂циклоалкила,
- 9) -C₁₋₆алкил-C₂₋₁₂циклогетероалкила,
- 10) -C₁₋₆алкил-О-C₃₋₁₂циклоалкила и

11) -C₀₋₆алкиларила, конденсированного с C₄₋₆циклоалкилом или C₄₋₆циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N(R^h)₂,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, где В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила и
- 3) C₃₋₁₂циклоалкила,

где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1, где В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) фенила,
- 2) пиридина,
- 3) тиазола,
- 4) пиримидина,
- 5) пиразина,
- 6) пиридазина,

- 7) имидазола,
- 8) пиразола,
- 9) оксазола,
- 10) бензофурана,
- 11) бензо[d]оксазола,
- 12) бензо[d]тиазола,
- 13) индазола,
- 14) тиазоло[5,4-b]пиридина,
- 15) пиразоло[1,5-a]пиридина,
- 16) $-(\text{CH}_2)_2$ -фенила,
- 17) $-\text{CH}_2\text{-O}$ -фенила,
- 18) $-\text{CH}_2\text{-O}$ -пиридина,
- 19) циклобутана,
- 20) циклогексана,
- 21) бицикло[1.1.1]пентана,
- 22) спиро[3.3]гептана,
- 23) азетидина,
- 24) пиперидина,
- 25) тетрагидропирана,
- 26) тетрагидрофурана,
- 27) азабицикло[3.1.0]гексана,
- 28) $-\text{CH}_2$ -циклогексана,
- 29) $-\text{CH}_2$ -тетрагидропирана,
- 30) $-\text{CH}_2\text{-O}$ -циклогексана и
- 31) бицикло[4.2.0]октатриена,

где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, где В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) фенила,
- 2) пиридина,
- 3) тиазола и
- 4) циклобутана,

где В является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, где

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов; и

R^7 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) $-CF_3$,
- 2) $-OCF_3$,
- 3) $-CHF_2$,
- 4) $-OCH_2CF_3$,

5) CN,

6) галогена и

7) -C₂₋₆алкинила,

где каждый Ra является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OH, C₁₋₆алкила и OC₁₋₆алкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п. 1, где каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

1) -CF₃,

2) -OCF₃ и

3) галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1, где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

1) -CF₃,

2) -OCF₃,

3) -CHF₂,

4) -OCHF₂,

5) -CH₂CF₃,

6) -CH(CF₃)CH₃,

7) -OCH₂CF₃,

8) CN,

9) галогена,

10) -S(O)₂C₁₋₆алкила,

11) -C₁₋₆алкила и

12) -C₃₋₆циклоалкила,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и O-C₁₋₆алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1, где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

(1) -CF₃,

(2) -OCF₃,

(3) -OCH₂CF₃ и

(4) галогена,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и O-C₁₋₆алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1, где

A выбран из группы, состоящей из:

1) арила и

2) гетероарила,

где A является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти

заместителей, выбранных из R^a ;

В независимо выбран из группы, состоящей из:

- 1) арила,
- 2) гетероарила,
- 3) $-C_{1-6}$ алкиларила,
- 4) $-C_{1-6}$ алкил-О-арила,
- 5) $-C_{1-6}$ алкил-О-гетероарила,
- 6) $-C_{3-12}$ циклоалкила,
- 7) $-C_{2-12}$ циклогетероалкила,
- 8) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-12}$ циклоалкила,
- 9) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{2-12}$ циклогетероалкила,
- 10) $-C_{1-6}$ алкил-О- $-C_{3-12}$ циклоалкила и
- 11) $-C_{0-6}$ алкиларила, конденсированного с C_{4-6} циклоалкилом или C_{4-6} циклогетероалкилом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из О, S и $N(R^h)_2$,

где алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b ;

R^1 выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода и
- (2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^c ;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

- (1) водорода и
- (2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^d ;

R^3 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^f ;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и
- 2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^g ;

R^6 выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода и

2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

R^7 выбран из группы, состоящей из:

1) водород и

2) $-C_{1-6}$ алкила,

где каждый алкил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей-галогенов;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

1) $-CF_3$,

2) $-OCF_3$,

3) $-CHF_2$,

4) $-OCH_2CF_3$,

5) CN,

6) галогена и

7) $-C_{2-6}$ алкинила,

где каждый R^a является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OH, C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

1) $-CF_3$,

2) $-OCF_3$,

3) $-CHF_2$,

4) $-OCHF_2$,

5) $-CH_2CF_3$,

6) $-CH(CF_3)CH_3$,

7) $-OCH_2CF_3$,

8) CN,

9) галогена,

10) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила,

11) $-C_{1-6}$ алкила и

12) $-C_{3-6}$ циклоалкила,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF_3 , OCF_3 , CN, CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , $-C_{1-6}$ алкила и $O-C_{1-6}$ алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, где

A представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^a ;

B независимо выбран из группы, состоящей из:

1) арила,

2) гетероарила и

3) C₃₋₁₂циклоалкила,

где циклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены посредством от одного до пяти заместителей, выбранных из R^b;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляют собой водород;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из:

1) -CF₃,

2) -OCF₃ и

3) галогена;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из:

1) -CF₃,

2) -OCF₃,

3) -OCH₂CF₃ и

4) галогена,

где каждый R^b является незамещенным или замещен посредством от одного до шести заместителей, выбранных из галогена, CF₃, OCF₃, CN, CH₂CF₃, CF₂CH₃, -C₁₋₆алкила и O-C₁₋₆алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 1, выбранное из:

1) (S)-N-((R)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

2) (S)-N-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)-1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

3) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида и (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

4) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

5) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

6) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

7) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

8) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

9) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(1-(1-(трифторметил)циклопропил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

10) (S)-N-((5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)(4-хлорфенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

11) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

12) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

13) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

14) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

15) (S)-N-((R)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

16) (S)-N-((S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

17) (R)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

18) (S)-N-[бис(4-хлорфенил)метил]-1-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

19) (4S)-N-(((R)-3-хлор-4-фторфенил)[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

20) (4S)-N-(((S)-3-хлор-4-фторфенил)[5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

21) (4S)-N-(((R)-3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

22) (4S)-N-(((S)-3-хлор-4-фторфенил)(6-цианопиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

23) (4S)-N-(((R)-5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

24) (4S)-N-(((S)-5-хлор-6-циклопропилпиридин-3-ил)(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

25) (4S)-N-([(R)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил][5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

26) (4S)-N-([(S)-5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил][5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

27) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

28) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(цис-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

29) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

30) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

31) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

32) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

33) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

34) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

35) (S)-2-оксо-N-((R)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамида;

36) (S)-2-оксо-N-((S)-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)имидазолидин-4-карбоксамида;

37) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамида;

38) (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-карбоксамида;

39) (R)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

40) (S)-N-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

41) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

42) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

43) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

44) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

45) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

46) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((цис)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

47) (4S)-N-{(R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

48) (4S)-N-{(S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

49) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

50) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

51) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-

2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

52) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

53) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

54) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

55) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

56) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

57) ((4S)-N-{(R)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

58) (4S)-N-{(S)-(3-хлор-4-фторфенил)[1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

59) (4S)-N-{1-((R)-3-хлор-4-фторфенил)-2-[(4,4-дифтор-циклогексил)окси]этил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

60) (4S)-N-{1-((S)-3-хлор-4-фторфенил)-2-[(4,4-дифтор-циклогексил)окси]этил}-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

61) (4S)-N-[(R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3,3-диметилциклобутил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

62) (4S)-N-[(S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3,3-диметилциклобутил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

63) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

64) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

65) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

66) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

67) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

68) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

69) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

70) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

71) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-5-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

72) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-5-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

73) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

74) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

75) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

76) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

77) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

78) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

79) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

80) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

81) (S)-N-((R)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

82) (S)-N-((S)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

83) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

84) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-циклопропилпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

85) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

86) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-13-метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

87) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

88) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

89) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

90) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

91) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-

ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

92) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

93) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

94) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

95) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

96) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

97) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

98) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

99) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

100) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

101) (S)-N-((R)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

102) (S)-N-((S)-3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

103) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

104) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

105) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

106) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

107) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

108) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

109) (4S)-N-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)этил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

110) (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

111) (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-2-циклогексилэтил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

112) (4S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

113) (4S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

114) (S)-N-((R)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

115) (S)-N-((S)-(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

116) (S)-N-((R)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

117) (S)-N-((S)-(4-хлор-3-цианофенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

118) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((R)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

119) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

120) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

121) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]-окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

122) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

123) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

124) (S)-N-((R)-(4-хлор-3-(трифторметил)-фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

125) (S)-N-((S)-(4-хлор-3-(трифторметил)-фенил)(4-цианофенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

126) (S)-N-(бис(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

127) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

128) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

129) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

130) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

131) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

- 132) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 133) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 134) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 135) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 136) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(3-метил-1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)азетидин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 137) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 138) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 139) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 140) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(транс-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 141) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(3,3-диметил-2-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 142) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-фторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 143) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 144) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 145) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 146) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 147) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 148) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 149) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((R)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 150) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)((S)-2-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 151) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(4-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

- 152) (4S)-N-((3-хлор-4-фторфенил)(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 153) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 154) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(5-хлорбензофуран-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 155) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 156) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 157) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 158) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 159) (4S)-N-((4-хлорфенил)(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 160) (4S)-N-((1(R))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 161) (4S)-N-((1(S))-(3-хлор-4-фторфенил)(3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 162) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 163) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 164) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 165) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 166) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 167) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 168) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((цис)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 169) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)((транс)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 170) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 171) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

- 172) (4S)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил(4-хлорфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 173) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 174) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 175) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 176) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 177) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 178) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 179) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 180) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 181) (S)-N-((R)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 182) (S)-N-((S)-(3-хлор-4-фторфенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 183) (4S)-N-[(3-хлор-4-фторфенил)(5-цианопиридин-2-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 184) (S)-N-((R)-бензо[d]тиазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 185) (S)-N-((S)-бензо[d]тиазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 186) (S)-N-((R)-бензо[d]оксазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 187) (S)-N-((S)-бензо[d]оксазол-2-ил(3-хлор-4-фторфенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 188) (S)-N-((R)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 189) (S)-N-((S)-(8,8-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 190) (S)-N-((R)-(4-хлорфенил)(7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;
- 191) (S)-N-((S)-(4-хлорфенил)(7,7-дифторбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

192) (4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

193) (4S)-N-((R)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

194) (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((S)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида и

195) (4S)-N-((S)(4-хлорфенил)((R)2,2-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, выбранное из:

1) (S)-N-((R)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

2) (S)-N-((S)-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

3) (S)-N-((R)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

4) (S)-N-((S)-(3-хлорфенил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

5) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

6) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

7) (S)-N-((R)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида; и

8) (S)-N-((S)-(3-хлор-2,4-дифторфенил)(транс-3-(трифторметил)циклобутил)метил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемые соли.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, пригодного для лечения нарушения, состояния или заболевания, которое отвечает на ингибирование активности каналов $Na_v1.8$ у млекопитающего, нуждающегося в том.

23. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения, предупреждения или контроля болевого нарушения, кашлевого нарушения, острого зудящего нарушения или хронического зудящего нарушения.

24. Применение по п.23, где нарушение представляет собой болевое нарушение.

25. Применение по п.24, где болевое нарушение выбрано из: острой боли, воспалительной боли или невропатической боли.

26. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

27. Способ лечения или предупреждения нарушения, состояния или заболевания, которое отвечает на ингибирование активности канала $Na_v1.8$, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по п.27, где нарушение выбрано из: болевого нарушения, кашлевого нарушения, острого зудящего нарушения или хронического зудящего нарушения.

29. Способ по п.28, где нарушение представляет собой болевое нарушение.

30. Способ по п.29, где болевое нарушение выбрано из: острой боли, воспалительной боли или невропатической боли.