

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390120** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.04.10(51) Int. Cl. *C07C 275/26* (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.06.24**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОБУТИЛМОЧЕВИНЫ**(31) **РСТ/ЕР2020/067903**(32) **2020.06.25**(33) **ЕР**(86) **РСТ/ЕР2021/067288**(87) **WO 2021/260090 2021.12.30**

(71) Заявитель:

**ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)**

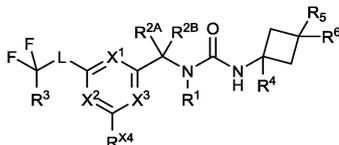
(72) Изобретатель:

**Безансон Оливье, Демье Каролина,
Петерс Йенс-Уве, Зигрист Ромен,
Сюриве Жан-Филипп (СН)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой X^1 , X^2 , X^3 , L , R^{X4} , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, приведенные в описании; к их получению, к их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или большее количество соединений формулы (I), и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности в качестве открывателей Kv7.

A1**202390120****202390120****A1**

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОБУТИЛМОЧЕВИНЫ

5 Настоящее изобретение относится к производным циклобутилмочевинны формулы (I) и к их применению в качестве фармацевтических средств. Изобретение также относится к соответствующим аспектам, включая способы получения соединений, фармацевтических композиций, содержащих одно или большее количество соединений формулы (I), и, в частности к их применению в
10 качестве открывателей калиевых каналов K_v7 .

Каналы K_v состоят из тетрамеров α -субъединиц. Каждая α -субъединица состоит из шести трансмембранных α -спиральных структур (S1–S6), с внутриклеточной локализацией как NH_2 -, так и $COOH$ -концов. Области S1–S4 составляют чувствительный к напряжению домен, тогда как области S5 и S6 и их
15 линкер образуют ионоселективную пору. Кроме того, вспомогательные белки представляют собой либо цитозольные субъединицы, либо трансмембранные субъединицы (β).

Семейство K_v7 включает в себя пять α -субъединиц $K_v7.1-5$, кодируемых генами $KCNQ1-5$. Эти α -субъединицы расположены в виде гомотетрамеров ($K_v7.1$, $K_v7.2$ или $K_v7.4$) или гетеротетрамеров ($K_v7.2/3$, $K_v7.3/5$ или $K_v7.4/5$).
20 $K_v7.1$ в основном локализуется в кардиомиоцитах, желудочно-кишечном эпителии, скелетных мышцах, сосудистых и несосудистых гладких мышцах и внутреннем ухе. В кардиомиоцитах они медленно активируют ток I_{Ks} , который играет центральную роль в реполяризации желудочков. $K_v7.2 - K_v7.5$ широко экспрессируются в нервной ткани, при этом $K_v7.2$ и $K_v7.3$ играют
25 доминирующую роль и обнаруживаются в виде гомотетрамера $K_v7.2$ или гетеротетрамеров $K_v7.2/7.3$ и $K_v7.3/7.5$. Они лежат в основе M-тока, который стабилизирует мембранный потенциал покоя и уменьшает возбуждение потенциала действия. $K_v7.4$ экспрессируется в наружных волосковых клетках, в
30 нейронах ядер центрального слухового пути и в дофаминергических нейронах вентральной области покрышки. $K_v7.4$ и $K_v7.5$ также широко экспрессируются в висцеральных, сосудистых и гладких мышцах дыхательных путей, скелетных мышцах в виде гомотетрамера $K_v7.4$ или гетеротетрамера $K_v7.4/7.5$. В частности, они контролируют слуховую физиологию и сократительную

способность гладкомышечных клеток. Наконец, Kv7.5 обнаруживается только в гетеротетрамерах, как обсуждалось ранее (Miceli и соавт. *Curr. Med. Chem.*, **2018**, *25*, 2637-2660; Jones и соавт. *Handb Exp Pharmacol.* 2021).

Активация каналов Kv7 происходит при потенциале около -60 мВ и приводит к оттоку калия и гиперполяризации мембраны. Дисфункции или мутации в каналах Kv7 могут физиологически приводить к различным каналопатиям (С. Bock, A. Link, *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 337-355). Нейрональные каналы Kv7 отвечают за М-ток, который регулирует возбудимость нейронов. Из-за доминирующей роли М-тока в контроле возбуждения потенциала действия открыватели Kv7 могут быть потенциальной терапией при заболеваниях, при которых повышенная возбудимость нейронов является важным аспектом патологии (Maljevic и соавт, *J. Physiol.* **2008**, *586(7)*, 1791-1801; Maljevic и соавт, *Pflugers Arch.* **2010**, *460(2)*, 277-88; Jones и соавт. *Handb Exp Pharmacol.* 2021), таких как эпилепсия (Diao и соавт, 2017, *Neuropsychiatry* *7(1)*: 26-31), миокимия (Dedek, Kunath и соавт. 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A* **98(21)**: 12272-12277), шум в ушах (Li и соавт. *eLife* 2015; *4:e07242*), невропатическая и воспалительная боль (Rivera-Arconada и соавт., 2017, *Oncotarget* **8(8)**: 12554-12555), расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, такое как злоупотребление алкоголем или психостимуляторами (Kang и соавт. 2017, *Neuropsychopharmacology* *942(9)*: 1813-1824; Knapp и соавт. 2014, *Am J Drug Alcohol Abuse* *40(3)*: 244-50; McGuier и соавт. 2016. *Addict Biol.* *21(6)*: 1097-1112), психические расстройства, такие как тревога (Costi и соавт. 2021, *Am J Psychiatry* *187(5)*: 437-446; Hansen и соавт. 2008, *J Physiol* *586(7)*: 1823-32; Kang и соавт 2017, *Neuropsychopharmacology* *942(9)*: 1813-1824; Tan и соавт. 2020, *Mol Psychiatry* *25(6)*: 1323-1333), шизофрения (Hansen и соавт. 2008, *J Physiol* *586(7)*: 1823-32), депрессия (Costi и соавт. 2021, *Am J Psychiatry* *187(5)*: 437-446; Friedman и соавт. 2016, *Nat Commun* *7*: 11671; Su и соавт 2019, *Front Cell Neurosci* *13*: 557; Tan и соавт. 2020, *Mol Psychiatry* *25(6)*: 1323-1333; Su и соавт, 2019, *Front Cell Neurosci.* *13*: 557), мания (Grunnet и соавт. 2014, *Eur J Pharmacol* *726*: 133-7), синдром дефицита внимания и гиперактивности (Grunnet и соавт. 2014, *Eur J Pharmacol* *726*: 133-7), расстройства аутичного спектра (Gilling и соавт. 2013, *Front Genet* *4*: 54; Guglielmi и соавт. 2015, *Front Cell Neurosci* *9*: 34) и биполярное расстройство (Borsotto и соавт. 2007, *Pharmacogenomics J* *7(2)*: 123-32), неврологические

расстройства, такие как боковой амиотрофический склероз (Dafinca и соавт. 2020, *Stem Cell Reports* 14(5): 892-908; Ghezzi и соавт. 2018, *J Physiol* 596(13): 2611-2629; Wainger и соавт. 2014, *Cell Rep* 7(1): 1-11; Wainger и соавт. 2021, *JAMA Neurol* 78(2): 186-196), лобно-височная деменция (Dafinca и соавт. 2020, *Stem Cell Reports* 14(5): 892-908), первичный латеральный склероз, псевдобульбарный паралич, прогрессирующий бульбарный паралич, прогрессирующая мышечная атрофия, рассеянный склероз (Pitt и соавт. 2000, *Nat Med* 6(1): 67-70), болезнь Альцгеймера (Fernandez-Perez и соавт. 2020, *Sci Rep* 10(1): 19606; Ghatak и соавт. 2019, *Elife* 8; Otto и соавт. 2004, *Neurology* 62(5): 714-8), болезнь Паркинсона (Chen и соавт. 2018, *Neurosci Bull* 34(2): 341-348; Sander и соавт. 2012, *Neuropharmacology* 62(2): 1052-61), болезнь Гентингтона (Burgold и соавт. 2019, *Sci Rep* 9(1): 6634), 2019, *Sci Rep* 9(1): 6634), болезнь Кройцфельда-Якоба (Otto et al. (Otto и соавт. 2004, *Neurology* 62(5): 714-8) и острый ишемический инсульт (Gribkoff и соавт. 2001, *Nat Med* 7(4): 471-7; Bierbower et al. 2015, *J Neurosci* 35(5): 2101-11). Благодаря широкому распространению каналов K_v7 в других тканях открыватели K_v7 могут быть также полезны при заболеваниях, поражающих висцеральные гладкие мышцы, таких как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и гиперактивный мочевой пузырь, при заболеваниях, поражающих гладкие мышцы сосудов, таких как гипертония и церебральный вазоспазм, при заболеваниях, поражающих гладкие мышцы дыхательных путей, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких, а также при нарушениях слуха и глухоте (Haick and Byron 2016, *Pharmacol Ther* 165: 14-25; Fosmo and Skraastad 2017, *Front Cardiovasc Med* 4: 75; Xia и соавт. 2020. *Hear Res* 388: 107884).

Кроме того, открыватели K_v7 могут быть потенциальной терапией при заболеваниях, связанных с $KCNQ2$, $KCNQ3$, $KCNQ4$, $KCNQ5$ и нарушениях, связанных с мутациями в $KCNQ2$, $KCNQ3$, $KCNQ4$, $KCNQ5$ (Dedek, Kunath и соавт. 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(21): 12272-12277; Wuttke, Jurkat-Rott и соавт. 2007, *Neurology* 69(22): 2045-2053; Millichap, Park и соавт. 2016, *Neurol Genet* 2(5): e96; Allen и соавт. 2020, *Eur J Paediatr Neurol* 2020;24:105-116; Xia и соавт. 2020. *Hear Res* 388: 107884).

Более конкретно, открыватели K_v7 являются подходящими противосудорожными лекарственными средствами, как показано на примере одобренного FDA препарата ретигабин/эзогабин. Ретигабин/эзогабин активирует

калиевый ток различных каналов K_v7 , связываясь вблизи ворот канала, что приводит к стабилизации открытого состояния канала и сдвигу зависимости активации KCNQ от напряжения в сторону более гиперполяризованных потенциалов (Gunthorpe, Large и соавт. 2012, *Epilepsia* **53**(3): 412-424).

5 Ретигабин/эзогабин снижает судорожную активность в различных моделях грызунов, включая модели острых судорог, генетические модели повышенной судорожной чувствительности, такие как аудиогенные чувствительные к судорогам мыши DBA2, демонстрирующие генерализованные тонико-клонические судороги, и модели индуцированной эпилепсии, такие как модель
10 киндлинга на крысах с фокальными начальными судорогами, переходящими в двусторонние тонико-клонические судороги (Rostock и соавт. 1996, *Epilepsy Res* **23**(3): 211-223; Tober и соавт. 1996, *Eur J Pharmacol* **303**(3): 163-169; De Sarro G, Di Paola EG и соавт. 2001, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **363**: 330-336).
15 В трех исследованиях второй фазы ретигабин/эзогабин значительно снижал частоту приступов у пациентов с резистентными к лекарственным препаратам фокальными приступами (Brodie, Lerche и соавт. 2010, *Neurology* **75**(20): 1817-1824; French, Abou-Khalil и соавт. 2011, *Neurology* **76**(18): 1555-1563).

Более того, мутации в KCNQ2 и KCNQ3 недавно были идентифицированы у пациентов, у которых была диагностирована эпилептическая энцефалопатия, синдром
20 инфантильной/детской эпилепсии или нарушения развития нервной системы с эпилепсией (Helbig and Tayoun 2016, *Mol Syndromol* **7**(4): 172-181; Heyne, Singh и соавт. 2018, *Nat Genet* **50**(7): 1048-1053). Нок-инные мыши, несущие вариант KCNQ2 или KCNQ3, который, как известно, вызывает снижение тока калия дикого типа и выявленный у пациентов с
25 диагностированным ранним началом эпилептических синдромов, демонстрируют спонтанные приступы, сниженный судорожный порог, и приступы, которые ослабляются ретигабином/эзогабином (Singh, Otto и соавт. 2008, *J Physiol* **586**(14): 3405-3423; Otto, Singh и соавт. 2009, *Epilepsia* **50**(7): 1752-1759; Tomonoh, Deshimaru и соавт. 2014, *PLoS One* **9**(2): e88549; Ihara, Tomonoh и соавт. 2016, *PLoS One* **11**(2): e0150095; Milh, Roubertoux и соавт. 2020, *Epilepsia*, doi: 10.1111/epi.16494).

30 Таким образом, открыватель K_v7 может быть потенциальной терапией при эпилепсии, включая эпилепсию с фокальными приступами с нарушением сознания или без него, с фокальными приступами с двигательными или не

двигательными симптомами начала и с фокальными приступами или без них, которые перерастают в двусторонние тонико-клонические приступы. Открыватель K_v7 может быть потенциальной терапией при эпилепсии с генерализованными приступами с симптомами двигательного начала, а также при эпилепсии с неизвестным началом приступов или эпилепсии с приступами, вызванными черепно-мозговой травмой (Diao и соавт, 2017, *Neuropsychiatry* 7(1): 26-31; Vigil, Bozdemir и соавт. 2019, *J Cereb Blood Flow Metab*: 271678X19857818).

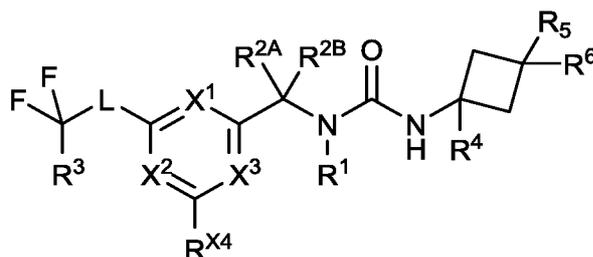
Открыватель K_v7 может быть потенциальной терапией при эпилепсии новорожденных с нарушением развития нервной системы или без него, включая эпилептическую энцефалопатию с ранним началом, такую как синдром Отахара или раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, раннюю миоклоническую энцефалопатию и эпилепсию с паттерном вспышка-подавление, а также включая доброкачественную или самокупирующуюся семейную неонатальную эпилепсию (Singh, Westenskow и соавт. 2003, *Brain* 126(Pt 12): 2726-2737; Weckhuysen, Mandelstam и соавт. 2012, *Ann Neurol* 71(1): 15-25; Olson, Kelly и соавт. 2017, *Ann Neurol* 81(3): 419-429; Milh, Roubertoux и соавт. 2020, *Epilepsia*, doi: 10.1111/epi.16494).

Открыватель K_v7 может быть потенциальной терапией при синдромах инфантильной/детской эпилепсии, включая эпилепсию с нарушением развития нервной системы, фокальные эпилепсии детского возраста и синдромы идиопатической эпилепсии (Neubauer и соавт. 2008, *Neurology* 71(3): 177-83; Kato и соавт. 2013, *Epilepsia* 54(7): 1282-7; Lesca and Depienne 2015, *Rev Neurol (Paris)* 171(6-7): 539-57; Heyne и соавт. 2018, *Nat Genet* 50(7): 1048-53; Lindy и соавт. 2018, *Epilepsia* 59(5): 1062-71).

В WO 2019/161877 описаны производные спирта, которые активируют калиевые каналы K_v7 и, как утверждается, лечат расстройства, реагирующие на активацию калиевых каналов K_v7 . Различные циклические амиды, ацетамиды и мочевины, которые можно использовать в качестве средств, открывающих калиевые каналы, были раскрыты в EP 3366683A1 и WO 2018/158256, а производные пентациклотиенила и инданилмочевины - в EP 3567034A1. В WO 2020/163268 описаны производные пиридин-4-ил-метилмочевины в качестве потенциаторов K_v7 .

В контексте программы фенотипического скрининга, направленной на выявление противосудорожных соединений, были идентифицированы новые производные циклобутилмочевины, которые, как было обнаружено, действуют фармакологически как открыватели K_V7 и могут быть полезны для лечения заболеваний, которые модулируются калиевыми каналами KCNQ.

1) в первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

10 в которой

X^1 представляет собой азот или $\text{CR}^{\text{X}1}$; где $\text{R}^{\text{X}1}$ представляет собой водород, галоген (в особенности, фтор), (C_{1-4}) алкил, или (C_{1-4}) алкокси;

X^2 представляет собой азот или $\text{CR}^{\text{X}2}$; где $\text{R}^{\text{X}2}$ представляет собой водород, галоген, (C_{1-4}) алкил, или (C_{1-4}) алкокси;

15 X^3 представляет собой азот или $\text{CR}^{\text{X}3}$; где $\text{R}^{\text{X}3}$ представляет собой водород, галоген, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, или гидроксильный;

R^1 представляет собой водород или метил;

$\text{R}^{\text{X}4}$ представляет собой водород, галоген (в особенности, фтор) или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

20 • R^{2A} представляет собой водород; (C_{1-4}) алкил; (C_{2-4}) алкенил; (C_{2-4}) алкинил; (C_{3-6}) циклоалкил; (C_{1-4}) фторалкил; (C_{1-4}) гидроксиалкил; (C_{1-4}) алкокси- (C_{1-2}) алкил; (C_{1-2}) алкокси- (C_{1-2}) алкокси- (C_{1-2}) алкил; (C_{1-2}) алкил-S- (C_{1-2}) алкил; (C_{1-2}) алкил-(SO_2)- (C_{1-2}) алкил; циано; (C_{1-2}) цианоалкил; $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ (C_{1-2}) алкил; $(\text{R}^{\text{N}1})_2\text{N}-(\text{C}_{1-2})$ алкил или $(\text{R}^{\text{N}1})_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, где $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или (C_{1-2}) алкил; или 5-членную гетероарильную группу, содержащую от одного до четырех атомов азота, где указанная 5-членная гетероарильная группа является независимо незамещенной или монозамещенной посредством (C_{1-4}) алкил;

и R^{2B} представляет собой водород или метил; или

- R^{2A} и R^{2B} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, кольцо из 3-6 членов, где члены, необходимые для завершения указанного кольца, каждый независимо выбирают из $-CH_2-$ и $-O-$ и при этом указанное кольцо не содержит более одного члена $-O-$;

5 L представляет собой прямую связь, циклопроп-1,1-диил, $-CHR^L-O-*$, $-O-CH_2-*$, $-CH_2-NH-*$, $-CH_2-N(CH_3)-*$, $-O-$ или $-(SO_2)-$; где R^L представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил), CH_3-O-CH_2- или $(CH_3)_2NCH_2-$; где звездочками указана связь, которая связана с ароматическим атомом углерода;

R^3 представляет собой водород или фтор;

10 • R^4 представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

R^5 представляет собой водород, фтор, или гидроксильную группу; и

R^6 представляет собой фтор или (C_1) фторалкил; или

15 • R^4 и R^5 вместе представляют собой мостик, выбранный из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$; и

R^6 представляет собой водород, фтор, (C_1) фторалкил или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

20 Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом и к соединениям формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40), и, с учётом необходимых изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иным недвусмысленным образом изложенное определение не

25 обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно очевидно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов, как указано в настоящей заявке.

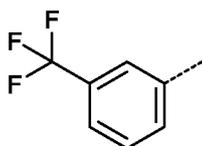
30 Соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40), могут содержать один или большее количество стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода. Таким образом, соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) могут находиться в виде смеси

стереоизомеров или в стереоизомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены способом, известным специалисту в данной области техники.

5 Термин «обогащенный», например, при использовании в контексте энантиомеров, понимают в контексте настоящего изобретения в значении, в особенности, что соответствующий энантиомер присутствует в соотношении (с учётом необходимых изменений: чистота) по меньшей мере 70:30, и, в частности, по меньшей мере 90:10 (с учётом необходимых изменений: чистота 70% / 90%) по отношению к соответствующему другому энантиомеру.
10 Предпочтительно термин относится к соответствующему, по существу, чистому энантиомеру. Термин «по существу», например, при использовании в термине, таком как «по существу чистый» понимают в контексте настоящего изобретения в значении, в особенности, что соответствующий стереоизомер/композиция/соединение и т.д. состоит по меньшей мере на 90, в
15 особенности, по меньшей мере на 95, и, в частности, по меньшей мере на 99 процентов по массе из соответствующего чистого стереоизомера/композиции/соединении и т.д.

20 Всякий раз, когда заместитель обозначается как необязательный, подразумевают, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток не замещен по отношению к такому необязательному заместителю), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым мог быть присоединен такой необязательный заместитель; например, в ароматическом кольце кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота, имеющие свободную валентность) замещены водородом, где это
25 необходимо. Аналогичным образом, в случае использования термина «необязательно» в контексте (кольцевых) гетероатома(ов), этот термин означает, что соответствующий необязательный гетероатом(ы) или тому подобное отсутствует (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатом(ы)/является карбоциклом/или т.п.), или соответствующий необязательный гетероатом(ы) или
30 т.п., присутствуют в явном виде.

В данной патентной заявке пунктирная линия показывает место присоединения изображенного радикала. Например, радикал



представляет собой 3-(трифторметил)фенильную группу.

Термин «галоген» означает фтор, хлор или бром, предпочтительно фтор или хлор. В случае R^{X1} , R^{X2} или R^{X3} представляет собой галоген термин
5 означает предпочтительно фтор- или хлор-заместитель, и более предпочтительно фтор-заместитель. В случае, если R^{X4} представляет собой галоген, термин предпочтительно относится к фтор-заместителю.

Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от
10 одного до четырех атомов углерода. Термин «(C_{x-y})алкил» (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₄)алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода. Репрезентативными примерами (C₁₋₄)алкильных групп являются метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-
15 бутил, *втор.*-бутил и *трет.*-бутил; предпочтительным является метил. В случае, если R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{2A} , R^4 или R^6 представляет собой «(C₁₋₄)алкил», термин означает предпочтительно метил. В случае, если R^L представляет собой «(C₁₋₄)алкил» термин означает предпочтительно метил. В случае, если «(C₁₋₄)алкил» представляет собой заместитель к «5-членной гетероарильной группе,
20 содержащей один – четыре атомов азота», термин означает предпочтительно метил.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, причем алкильная группа является такой, как определена
25 выше. Термин «(C_{x-y})алкокси» (x и y каждый означает целое число) относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₄)алкокси группа означает группу формулы (C₁₋₄)алкил-О-, в которой термин «(C₁₋₄)алкил» имеет приведенное выше значение. Репрезентативными примерами (C₁₋₄)алкокси групп являются метокси, этокси, *n*-пропокси, *изо*-пропокси, *n*-бутокси, *изо*-бутокси, *втор.*-бутокси и *трет.*-
30 бутокси. В случае, если R^{X1} , R^{X2} или R^{X3} представляет собой «(C₁₋₄)алкокси» термин означает предпочтительно метокси.

Термин «(C_{ха-ya})алкокси-(C_{х-у})алкил» (х, ха, у и ya каждый означает целое число) относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода был заменен на (C_{ха-ya})алкокси, как определено выше, содержащий от ха до ya атомов углерода. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₄)алкокси-(C₁₋₂)алкил» термин означает предпочтительно метоксиметил.

Термин «(C_{ха-ya})алкокси-(C_{х-у})алкокси» (х, ха, у и ya каждый означает целое число) относится к алкокси-группе, как определено выше, содержащей от х до у атомов углерода, причем один атом водорода был заменен на (C_{ха-ya})алкокси, как определено выше, содержащий от ха до ya атомов углерода. Например, «(C₁₋₂)алкокси-(C₁₋₂)алкокси-группа» относится к (C₁₋₂)алкокси-группе, как определено выше, содержащей один или два атома углерода, причем один атом водорода был заменен на (C₁₋₂)алкокси, как определено выше, содержащей один или два атома углерода. Предпочтительно, чтобы атом кислорода (C_{х-у})алкокси-группы и атом кислорода (C_{ха-ya})алкокси-группы были присоединены к различным атомам углерода (C_{х-у})алкокси-группы. Репрезентативные примеры (C₁₋₂)алкокси-(C₁₋₂)алкокси-групп включают в себя метокси-метокси, 2-метокси-этокси, этокси-метокси и 2-этокси-этокси.

Термин «(C_{ха-ya})алкокси-(C_{хb-yb})алкокси-(C_{х-у})алкил» (х, ха, хb, у, ya и yb каждый означает целое число) относится к алкильной группе, как определено выше, в которой один атом водорода был заменен на (C_{ха-ya})алкокси-(C_{хb-yb})алкокси, как определено выше. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₂)алкокси-(C₁₋₂)алкокси-(C₁₋₂)алкил» термин означает предпочтительно 2-метокси-этокси-метил.

Термин «(C₁₋₄)фторалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от одного до четырех атомов углерода, в которой один или большее количество (а возможно и все) атомов водорода были заменены фтором. Термин «(C_{х-у})фторалкил» (х и у каждый означает целое число) относится к фторалкильной группе, как определено выше, содержащий от х до у атомов углерода. Например, (C₁₋₄)фторалкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, в которой от одного до девяти атомов водорода были заменены фтором. Репрезентативные примеры (C₁₋₄)фторалкильных групп включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Предпочтительными являются (C₁)фторалкильные группы, такие как фторметил, дифторметил и трифторметил. В случае, если R^{2A} представляет

с собой «(C₁₋₄)фторалкил» или «(C₁)фторалкил» термин означает предпочтительно дифторметил или трифторметил, и более предпочтительно дифторметил. В случае, если R⁶ представляет собой «(C₁)фторалкил» термин означает предпочтительно фторметил, дифторметил или трифторметил, и более предпочтительно дифторметил или трифторметил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному карбоциклическому кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Термин «(C_{x-y})циклоалкил» (x и y каждый означает целое число), относится к циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₃₋₆)циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Репрезентативными примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₃₋₆)циклоалкил», термин означает предпочтительно циклопропил.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до пяти атомов углерода и одну двойную углерод-углеродную связь. Термин «(C_{x-y})алкенил» (x и y каждый означает целое число), относится к алкенильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₂₋₄)алкенильная группа содержит от двух до четырех атомов углерода. Репрезентативные примеры «(C₂₋₄)алкенильной» группы представляют собой винил, проп-1-ен-1-ил, проп-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-1-ен-1-ил и бут-3-ен-1-ил. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₂₋₄)алкенил», термин означает предпочтительно проп-2-ен-1-ил.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в комбинации, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до шести (в особенности, от двух до четырех) атомов углерода, где указанная углеводородная группа содержит по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Термин «(C_{x-y})алкинил» (x и y каждый означает целое число), относится к алкинильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₂₋₄)алкинильная группа содержит от двух до четырех атомов углерода. Репрезентативные примеры «(C₂₋₄)алкинильной» группы представляют собой этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, бут-2-ин-1-ил, бут-1-ин-1-ил и бут-3-ин-1-ил.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «(C_{x-y})цианоалкил» (x и y каждый означает целое число) относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода, где один атом водорода был заменен цианогруппой. Репрезентативные
5 примеры «(C₁₋₂)цианоалкила» представляют собой цианометил и 2-цианоэтил. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₂)цианоалкил», термин означает предпочтительно цианометил.

10 -(SO₂)- относится к сульфонильной группе, а -C(O)- относится к карбониной группе. В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₂)алкил-(SO₂)-(C₁₋₂)алкил», термин означает предпочтительно метилсульфонил-метил и 2-метилсульфонилэтил.

В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₂)алкил-S-(C₁₋₂)алкил», термин означает предпочтительно 2-метилтио-этил.

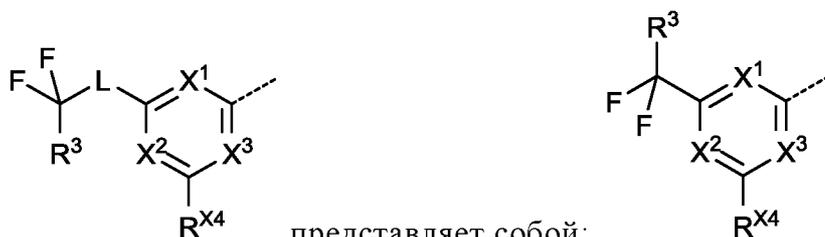
15 В случае, если R^{2A} представляет собой «H₂N-C(O)-(C₁₋₂)алкил», термин означает предпочтительно 3-амино-3-оксопропил; «(R^{N1})₂N-(C₁₋₂)алкил» означает предпочтительно диметиламино-метил; и «(R^{N1})₂N-C(O)-» означает предпочтительно аминокарбонил и метиламино-карбонил.

В случае, если R^{2A} представляет собой «(C₁₋₄)гидроксиалкил», термин означает предпочтительно гидроксиметил.

20 Термин «гетероарил», используемый отдельно или в комбинации, относится к гетероарильной группе, как конкретно определено, причем группа может быть незамещенной или замещенной, как конкретно определено.

Репрезентативными примерами «5-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех атомов азота» являются пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил. Указанные 5-членные гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как
25 конкретно определено.

В случае, если L представляет собой прямую связь, это означает, что фрагмент



представляет собой:

Всякий раз, когда два заместителя вместе представляют собой «мостик», следует понимать, что атомы, к которым присоединены указанные заместители, связаны через мостик $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, как конкретно определено.

5 2) Второй вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где

X^1 представляет собой $\text{CR}^{\text{X}1}$; где $\text{R}^{\text{X}1}$ представляет собой водород или галоген (в особенности, фтор);

X^2 представляет собой азот или CH ;

10 X^3 представляет собой азот или CH ;

R^1 представляет собой водород;

$\text{R}^{\text{X}4}$ представляет собой водород, галоген (в особенности, фтор), или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

15 $\text{R}^{2\text{A}}$ представляет собой водород; (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) фторалкил; (C_{1-4}) гидроксиалкил; или (C_{1-4}) алкокси- (C_{1-2}) алкил;

$\text{R}^{2\text{B}}$ представляет собой водород;

L представляет собой прямую связь, $-\text{CH}_2-\text{O}-^*$, или $-\text{O}-$; где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода;

R^3 представляет собой водород или фтор;

20 • R^4 представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

R^5 представляет собой водород, фтор, или гидрокси; и

R^6 представляет собой фтор или (C_1) фторалкил; или

25 • R^4 и R^5 вместе представляют собой мостик, выбранный из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

R^6 представляет собой водород, фтор, (C_1) фторалкил, или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

30 3) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) или 2), где $\text{R}^{2\text{A}}$ представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) фторалкил, (C_{1-4}) гидроксиалкил, или метоксиметил (и в особенности, водород, метил, диформетил, гидроксиметил, или метоксиметил); и $\text{R}^{2\text{B}}$ представляет собой водород;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

4) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) или 2), где R^{2A} и R^{2B} оба
5 представляют собой водород;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

5) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где L представляет
10 собой прямую связь или $-CH_2-O-*$, где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

6) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где L представляет
15 собой прямую связь; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

7) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 6), где R^3 представляет
20 собой водород; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

8) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 6), где R^3 представляет
собой фтор; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

9) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 8), где R^{X4} представляет
25 собой водород; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

10) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), где R^{X1} представляет
30 собой водород; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

11) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 10), где R^{X2} представляет

собой водород; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

12) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 11), где R^{X3} представляет собой водород; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

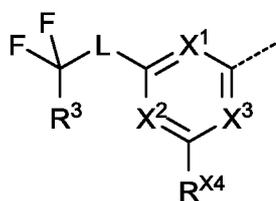
13) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 12), где X^1 представляет собой CR^{X1} ; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

14) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 13), где X^2 представляет собой CR^{X2} ; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

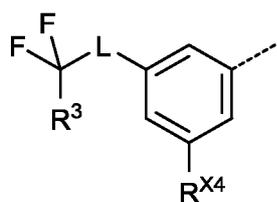
15) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 14), где X^3 представляет собой CR^{X3} ; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

16) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), где каждый из X^1 , X^2 , и X^3 представляет собой СН; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

17) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где фрагмент



представляет собой:

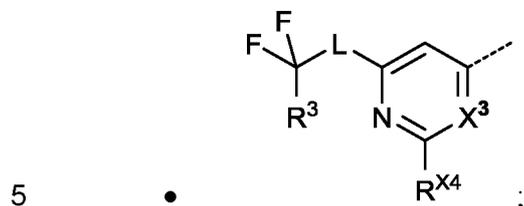


•

;

25

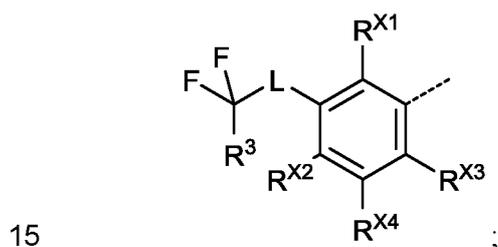
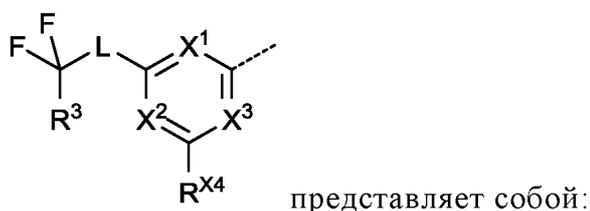
где R^{X4} представляет собой водород или галоген (в особенности, фтор); R^3 представляет собой водород или фтор; и L представляет собой прямую связь, $-CH_2-O-^*$ или $-O-$; где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода; или



где X^3 представляет собой азот или CH ; R^{X4} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил); R^3 представляет собой водород или фтор; и L представляет собой $-CH_2-O-^*$ или $-O-$; где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода;

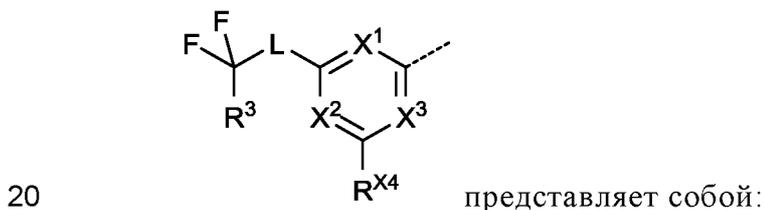
10 и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

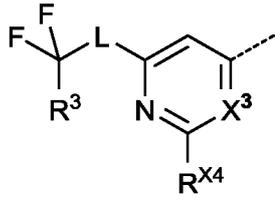
18) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 12), где фрагмент:



и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

19) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), где фрагмент:

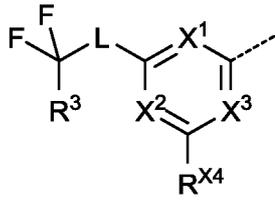




; где X^3 представляет собой азот или СН;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

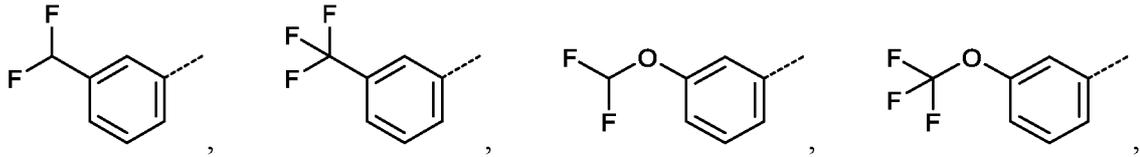
20) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где фрагмент:



представляет собой кольцо, независимо выбранное из

следующих групп А) - С):

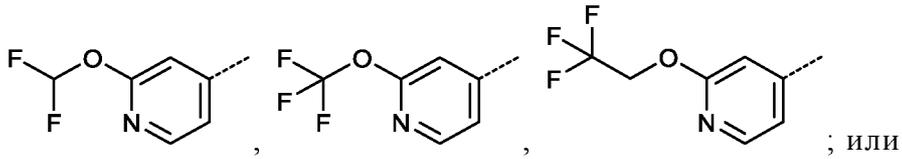
А)



10

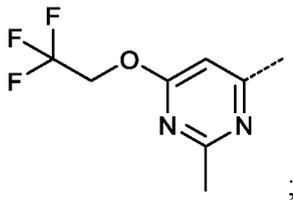
; или

В)



; или

С)



;

15 где каждая из вышеперечисленных групп А), В) и С) образуют конкретный подвариант осуществления;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

21) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 3) и 5) - 20), где в случае, если R^{2B} представляет собой водород и R^{2A} отличается от водорода, атом углерода, к которому присоединены указанные заместители R^{2A} и R^{2B} , имеет (*R*)-конфигурацию; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

22) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 3) и 5) - 20), где в случае, если R^{2B} представляет собой водород и R^{2A} отличается от водорода, атом углерода, к которому присоединены указанные заместители R^{2A} и R^{2B} , имеет (*S*)-конфигурацию; и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

23) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где

- R^4 представляет собой водород;

- R^5 представляет собой водород или фтор; и

- R^6 представляет собой фтор или (C_1)фторалкил (в особенности, фтор, дифторметил или трифторметил); или

- R^4 и R^5 вместе представляют собой $-CH_2-$ мостик; и

- R^6 представляет собой водород, фтор или (C_1)фторалкил (в особенности, дифторметил или трифторметил);

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

24) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где

- R^4 и R^5 представляют собой водород; и R^6 представляет собой (C_1)фторалкил (в особенности, дифторметил или трифторметил); или

- R^4 и R^5 вместе представляют собой $-CH_2-$ мостик; и R^6 представляет собой (C_1)фторалкил (в особенности, дифторметил или трифторметил);

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

25) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород или фтор; и R^6 представляет собой фтор, дифторметил или трифторметил;

5 и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

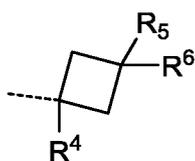
26) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где R^4 и R^5 представляют собой водород; и R^6 представляет собой дифторметил; и к солям (в
10 частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

27) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где R^4 и R^5 вместе представляют собой $-CH_2-$ мостик; и R^6 представляет собой водород, фтор, дифторметил или трифторметил;

15 и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

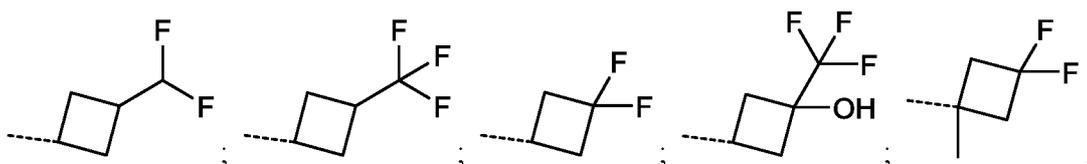
28) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где R^4 и R^5 вместе представляют собой $-CH_2-$ мостик; и R^6 представляет собой дифторметил; и к
20 солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

29) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 22), где фрагмент

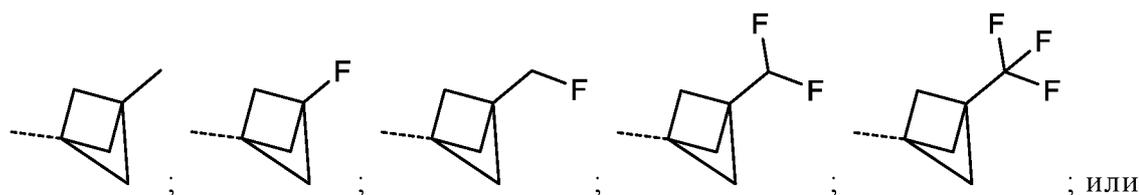


представляет собой фрагмент, выбранный из следующих групп A) - C):

25 A)



B)



С)



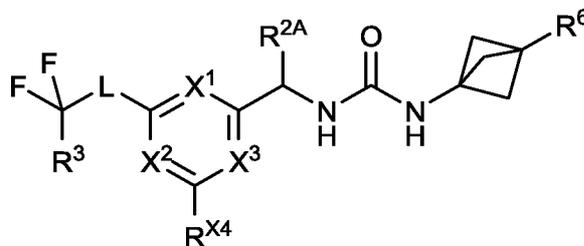
5 где каждая из вышеперечисленных групп А), В) и С) образует конкретный подвариант осуществления;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

30) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 29), где **R1** представляет собой водород;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

31) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые представляют собой соединения формулы (I_{BC})



Формула (I_{BC})

где

20 **X¹** представляет собой **CR^{X1}**; где **R^{X1}** представляет собой водород или галоген (в особенности, фтор);

X² представляет собой азот или СН;

X³ представляет собой азот или СН;

R^{X4} представляет собой водород, галоген (в особенности, фтор), или (С₁₋₄)алкил (в особенности, метил);

R^{2A} представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) фторалкил, (C_{1-4}) гидроксиалкил или (C_{1-4}) алкокси- (C_{1-2}) алкил;

L представляет собой прямую связь, $-CH_2-O-*$, или $-O-$;

R^3 представляет собой водород или фтор;

5 R^6 представляет собой водород, фтор, (C_1) фторалкил или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

10 32) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 31), где X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой CH и X^3 представляет собой CH ;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

15 33) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) или 32), где R^{X4} представляет собой водород;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

20 34) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) - 33), где R^{2A} представляет собой водород, метил, (C_1) фторалкил или метоксиметил;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

25 35) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) - 33), где R^{2A} представляет собой водород;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

30 36) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) - 35), где L представляет собой прямую связь;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

37) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) - 36), где R^6 представляет собой фтор, (C_1) фторалкил или метил;

5 и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

38) Другой вариант осуществления изобретения относится к соединениям в соответствии с одним из вариантов осуществления 31) - 36), где R^6 представляет собой дифторметил или трифторметил;

10 и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

39) Таким образом, изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), и к таким соединениям, дополнительно ограниченным характеристиками любого из вариантов осуществления 2) - 38), с учетом их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений как описано ниже. Таким образом, во избежание сомнений, в частности, возможны и предназначены следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), и тем самым конкретно раскрыты в индивидуальной форме:

1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+3+2+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 7+1,
20 8+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+3+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1,
9+6+3+2+1, 9+6+4+1, 9+6+4+2+1, 9+7+1, 9+8+1, 10+1, 11+1, 12+1, 13+1, 14+1, 15+1,
16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+6+1, 16+6+2+1,
16+6+3+1, 16+6+3+2+1, 16+6+4+1, 16+6+4+2+1, 16+7+1, 16+8+1, 16+9+1, 16+9+2+1,
16+9+3+1, 16+9+3+2+1, 16+9+4+1, 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+6+1, 16+9+6+2+1,
25 16+9+6+3+1, 16+9+6+3+2+1, 16+9+6+4+1, 16+9+6+4+2+1, 16+9+7+1, 16+9+8+1, 17+1,
17+2+1, 17+3+1, 17+3+2+1, 17+4+1, 17+4+2+1, 18+1, 19+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1,
20+3+2+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 21+1, 22+1, 23+1, 23+2+1, 23+3+1, 23+3+2+1, 23+4+1,
23+4+2+1, 23+5+1, 23+6+1, 23+6+2+1, 23+6+3+1, 23+6+3+2+1, 23+6+4+1, 23+6+4+2+1,
23+7+1, 23+8+1, 23+9+1, 23+9+2+1, 23+9+3+1, 23+9+3+2+1, 23+9+4+1, 23+9+4+2+1,
30 23+9+5+1, 23+9+6+1, 23+9+6+2+1, 23+9+6+3+1, 23+9+6+3+2+1, 23+9+6+4+1,
23+9+6+4+2+1, 23+9+7+1, 23+9+8+1, 23+10+1, 23+11+1, 23+12+1, 23+13+1, 23+14+1,
23+15+1, 23+16+1, 23+16+2+1, 23+16+3+1, 23+16+3+2+1, 23+16+4+1, 23+16+4+2+1,
23+16+5+1, 23+16+6+1, 23+16+6+2+1, 23+16+6+3+1, 23+16+6+3+2+1, 23+16+6+4+1,
23+16+6+4+2+1, 23+16+7+1, 23+16+8+1, 23+16+9+1, 23+16+9+2+1, 23+16+9+3+1,

23+16+9+3+2+1, 23+16+9+4+1, 23+16+9+4+2+1, 23+16+9+5+1, 23+16+9+6+1,
23+16+9+6+2+1, 23+16+9+6+3+1, 23+16+9+6+3+2+1, 23+16+9+6+4+1,
23+16+9+6+4+2+1, 23+16+9+7+1, 23+16+9+8+1, 23+17+1, 23+17+2+1, 23+17+3+1,
23+17+3+2+1, 23+17+4+1, 23+17+4+2+1, 23+18+1, 23+19+1, 23+20+1, 23+20+2+1,
5 23+20+3+1, 23+20+3+2+1, 23+20+4+1, 23+20+4+2+1, 23+21+1, 23+22+1, 24+1, 25+1,
25+2+1, 25+3+1, 25+3+2+1, 25+4+1, 25+4+2+1, 25+5+1, 25+6+1, 25+6+2+1, 25+6+3+1,
25+6+3+2+1, 25+6+4+1, 25+6+4+2+1, 25+7+1, 25+8+1, 25+9+1, 25+9+2+1, 25+9+3+1,
25+9+3+2+1, 25+9+4+1, 25+9+4+2+1, 25+9+5+1, 25+9+6+1, 25+9+6+2+1, 25+9+6+3+1,
25+9+6+3+2+1, 25+9+6+4+1, 25+9+6+4+2+1, 25+9+7+1, 25+9+8+1, 25+10+1, 25+11+1,
10 25+12+1, 25+13+1, 25+14+1, 25+15+1, 25+16+1, 25+16+2+1, 25+16+3+1, 25+16+3+2+1,
25+16+4+1, 25+16+4+2+1, 25+16+5+1, 25+16+6+1, 25+16+6+2+1, 25+16+6+3+1,
25+16+6+3+2+1, 25+16+6+4+1, 25+16+6+4+2+1, 25+16+7+1, 25+16+8+1, 25+16+9+1,
25+16+9+2+1, 25+16+9+3+1, 25+16+9+3+2+1, 25+16+9+4+1, 25+16+9+4+2+1,
25+16+9+5+1, 25+16+9+6+1, 25+16+9+6+2+1, 25+16+9+6+3+1, 25+16+9+6+3+2+1,
15 25+16+9+6+4+1, 25+16+9+6+4+2+1, 25+16+9+7+1, 25+16+9+8+1, 25+17+1, 25+17+2+1,
25+17+3+1, 25+17+3+2+1, 25+17+4+1, 25+17+4+2+1, 25+18+1, 25+19+1, 25+20+1,
25+20+2+1, 25+20+3+1, 25+20+3+2+1, 25+20+4+1, 25+20+4+2+1, 25+21+1, 25+22+1,
26+1, 27+1, 27+2+1, 27+3+1, 27+3+2+1, 27+4+1, 27+4+2+1, 27+5+1, 27+6+1, 27+6+2+1,
27+6+3+1, 27+6+3+2+1, 27+6+4+1, 27+6+4+2+1, 27+7+1, 27+8+1, 27+9+1, 27+9+2+1,
20 27+9+3+1, 27+9+3+2+1, 27+9+4+1, 27+9+4+2+1, 27+9+5+1, 27+9+6+1, 27+9+6+2+1,
27+9+6+3+1, 27+9+6+3+2+1, 27+9+6+4+1, 27+9+6+4+2+1, 27+9+7+1, 27+9+8+1,
27+10+1, 27+11+1, 27+12+1, 27+13+1, 27+14+1, 27+15+1, 27+16+1, 27+16+2+1,
27+16+3+1, 27+16+3+2+1, 27+16+4+1, 27+16+4+2+1, 27+16+5+1, 27+16+6+1,
27+16+6+2+1, 27+16+6+3+1, 27+16+6+3+2+1, 27+16+6+4+1, 27+16+6+4+2+1,
25 27+16+7+1, 27+16+8+1, 27+16+9+1, 27+16+9+2+1, 27+16+9+3+1, 27+16+9+3+2+1,
27+16+9+4+1, 27+16+9+4+2+1, 27+16+9+5+1, 27+16+9+6+1, 27+16+9+6+2+1,
27+16+9+6+3+1, 27+16+9+6+3+2+1, 27+16+9+6+4+1, 27+16+9+6+4+2+1, 27+16+9+7+1,
27+16+9+8+1, 27+17+1, 27+17+2+1, 27+17+3+1, 27+17+3+2+1, 27+17+4+1,
27+17+4+2+1, 27+18+1, 27+19+1, 27+20+1, 27+20+2+1, 27+20+3+1, 27+20+3+2+1,
30 27+20+4+1, 27+20+4+2+1, 27+21+1, 27+22+1, 28+1, 29+1, 29+2+1, 29+3+1, 29+3+2+1,
29+4+1, 29+4+2+1, 29+5+1, 29+6+1, 29+6+2+1, 29+6+3+1, 29+6+3+2+1, 29+6+4+1,
29+6+4+2+1, 29+7+1, 29+8+1, 29+9+1, 29+9+2+1, 29+9+3+1, 29+9+3+2+1, 29+9+4+1,
29+9+4+2+1, 29+9+5+1, 29+9+6+1, 29+9+6+2+1, 29+9+6+3+1, 29+9+6+3+2+1,
29+9+6+4+1, 29+9+6+4+2+1, 29+9+7+1, 29+9+8+1, 29+10+1, 29+11+1, 29+12+1,

29+13+1, 29+14+1, 29+15+1, 29+16+1, 29+16+2+1, 29+16+3+1, 29+16+3+2+1,
29+16+4+1, 29+16+4+2+1, 29+16+5+1, 29+16+6+1, 29+16+6+2+1, 29+16+6+3+1,
29+16+6+3+2+1, 29+16+6+4+1, 29+16+6+4+2+1, 29+16+7+1, 29+16+8+1, 29+16+9+1,
29+16+9+2+1, 29+16+9+3+1, 29+16+9+3+2+1, 29+16+9+4+1, 29+16+9+4+2+1,
5 29+16+9+5+1, 29+16+9+6+1, 29+16+9+6+2+1, 29+16+9+6+3+1, 29+16+9+6+3+2+1,
29+16+9+6+4+1, 29+16+9+6+4+2+1, 29+16+9+7+1, 29+16+9+8+1, 29+17+1, 29+17+2+1,
29+17+3+1, 29+17+3+2+1, 29+17+4+1, 29+17+4+2+1, 29+18+1, 29+19+1, 29+20+1,
29+20+2+1, 29+20+3+1, 29+20+3+2+1, 29+20+4+1, 29+20+4+2+1, 29+21+1, 29+22+1,
10 30+1, 30+2+1, 30+3+1, 30+3+2+1, 30+4+1, 30+4+2+1, 30+5+1, 30+6+1, 30+6+2+1,
30+6+3+1, 30+6+3+2+1, 30+6+4+1, 30+6+4+2+1, 30+7+1, 30+8+1, 30+9+1, 30+9+2+1,
30+9+3+1, 30+9+3+2+1, 30+9+4+1, 30+9+4+2+1, 30+9+5+1, 30+9+6+1, 30+9+6+2+1,
30+9+6+3+1, 30+9+6+3+2+1, 30+9+6+4+1, 30+9+6+4+2+1, 30+9+7+1, 30+9+8+1,
30+10+1, 30+11+1, 30+12+1, 30+13+1, 30+14+1, 30+15+1, 30+16+1, 30+16+2+1,
30+16+3+1, 30+16+3+2+1, 30+16+4+1, 30+16+4+2+1, 30+16+5+1, 30+16+6+1,
15 30+16+6+2+1, 30+16+6+3+1, 30+16+6+3+2+1, 30+16+6+4+1, 30+16+6+4+2+1,
30+16+7+1, 30+16+8+1, 30+16+9+1, 30+16+9+2+1, 30+16+9+3+1, 30+16+9+3+2+1,
30+16+9+4+1, 30+16+9+4+2+1, 30+16+9+5+1, 30+16+9+6+1, 30+16+9+6+2+1,
30+16+9+6+3+1, 30+16+9+6+3+2+1, 30+16+9+6+4+1, 30+16+9+6+4+2+1, 30+16+9+7+1,
30+16+9+8+1, 30+17+1, 30+17+2+1, 30+17+3+1, 30+17+3+2+1, 30+17+4+1,
20 30+17+4+2+1, 30+18+1, 30+19+1, 30+20+1, 30+20+2+1, 30+20+3+1, 30+20+3+2+1,
30+20+4+1, 30+20+4+2+1, 30+21+1, 30+22+1, 30+23+1, 30+23+2+1, 30+23+3+1,
30+23+3+2+1, 30+23+4+1, 30+23+4+2+1, 30+23+5+1, 30+23+6+1, 30+23+6+2+1,
30+23+6+3+1, 30+23+6+3+2+1, 30+23+6+4+1, 30+23+6+4+2+1, 30+23+7+1, 30+23+8+1,
30+23+9+1, 30+23+9+2+1, 30+23+9+3+1, 30+23+9+3+2+1, 30+23+9+4+1,
25 30+23+9+4+2+1, 30+23+9+5+1, 30+23+9+6+1, 30+23+9+6+2+1, 30+23+9+6+3+1,
30+23+9+6+3+2+1, 30+23+9+6+4+1, 30+23+9+6+4+2+1, 30+23+9+7+1, 30+23+9+8+1,
30+23+10+1, 30+23+11+1, 30+23+12+1, 30+23+13+1, 30+23+14+1, 30+23+15+1,
30+23+16+1, 30+23+16+2+1, 30+23+16+3+1, 30+23+16+3+2+1, 30+23+16+4+1,
30+23+16+4+2+1, 30+23+16+5+1, 30+23+16+6+1, 30+23+16+6+2+1, 30+23+16+6+3+1,
30 30+23+16+6+3+2+1, 30+23+16+6+4+1, 30+23+16+6+4+2+1, 30+23+16+7+1,
30+23+16+8+1, 30+23+16+9+1, 30+23+16+9+2+1, 30+23+16+9+3+1, 30+23+16+9+3+2+1,
30+23+16+9+4+1, 30+23+16+9+4+2+1, 30+23+16+9+5+1, 30+23+16+9+6+1,
30+23+16+9+6+2+1, 30+23+16+9+6+3+1, 30+23+16+9+6+3+2+1, 30+23+16+9+6+4+1,
30+23+16+9+6+4+2+1, 30+23+16+9+7+1, 30+23+16+9+8+1, 30+23+17+1, 30+23+17+2+1,

30+23+17+3+1, 30+23+17+3+2+1, 30+23+17+4+1, 30+23+17+4+2+1, 30+23+18+1,
30+23+19+1, 30+23+20+1, 30+23+20+2+1, 30+23+20+3+1, 30+23+20+3+2+1,
30+23+20+4+1, 30+23+20+4+2+1, 30+23+21+1, 30+23+22+1, 30+24+1, 30+25+1,
30+25+2+1, 30+25+3+1, 30+25+3+2+1, 30+25+4+1, 30+25+4+2+1, 30+25+5+1,
5 30+25+6+1, 30+25+6+2+1, 30+25+6+3+1, 30+25+6+3+2+1, 30+25+6+4+1,
30+25+6+4+2+1, 30+25+7+1, 30+25+8+1, 30+25+9+1, 30+25+9+2+1, 30+25+9+3+1,
30+25+9+3+2+1, 30+25+9+4+1, 30+25+9+4+2+1, 30+25+9+5+1, 30+25+9+6+1,
30+25+9+6+2+1, 30+25+9+6+3+1, 30+25+9+6+3+2+1, 30+25+9+6+4+1,
30+25+9+6+4+2+1, 30+25+9+7+1, 30+25+9+8+1, 30+25+10+1, 30+25+11+1, 30+25+12+1,
10 30+25+13+1, 30+25+14+1, 30+25+15+1, 30+25+16+1, 30+25+16+2+1, 30+25+16+3+1,
30+25+16+3+2+1, 30+25+16+4+1, 30+25+16+4+2+1, 30+25+16+5+1, 30+25+16+6+1,
30+25+16+6+2+1, 30+25+16+6+3+1, 30+25+16+6+3+2+1, 30+25+16+6+4+1,
30+25+16+6+4+2+1, 30+25+16+7+1, 30+25+16+8+1, 30+25+16+9+1, 30+25+16+9+2+1,
30+25+16+9+3+1, 30+25+16+9+3+2+1, 30+25+16+9+4+1, 30+25+16+9+4+2+1,
15 30+25+16+9+5+1, 30+25+16+9+6+1, 30+25+16+9+6+2+1, 30+25+16+9+6+3+1,
30+25+16+9+6+3+2+1, 30+25+16+9+6+4+1, 30+25+16+9+6+4+2+1, 30+25+16+9+7+1,
30+25+16+9+8+1, 30+25+17+1, 30+25+17+2+1, 30+25+17+3+1, 30+25+17+3+2+1,
30+25+17+4+1, 30+25+17+4+2+1, 30+25+18+1, 30+25+19+1, 30+25+20+1,
30+25+20+2+1, 30+25+20+3+1, 30+25+20+3+2+1, 30+25+20+4+1, 30+25+20+4+2+1,
20 30+25+21+1, 30+25+22+1, 30+26+1, 30+27+1, 30+27+2+1, 30+27+3+1, 30+27+3+2+1,
30+27+4+1, 30+27+4+2+1, 30+27+5+1, 30+27+6+1, 30+27+6+2+1, 30+27+6+3+1,
30+27+6+3+2+1, 30+27+6+4+1, 30+27+6+4+2+1, 30+27+7+1, 30+27+8+1, 30+27+9+1,
30+27+9+2+1, 30+27+9+3+1, 30+27+9+3+2+1, 30+27+9+4+1, 30+27+9+4+2+1,
30+27+9+5+1, 30+27+9+6+1, 30+27+9+6+2+1, 30+27+9+6+3+1, 30+27+9+6+3+2+1,
25 30+27+9+6+4+1, 30+27+9+6+4+2+1, 30+27+9+7+1, 30+27+9+8+1, 30+27+10+1,
30+27+11+1, 30+27+12+1, 30+27+13+1, 30+27+14+1, 30+27+15+1, 30+27+16+1,
30+27+16+2+1, 30+27+16+3+1, 30+27+16+3+2+1, 30+27+16+4+1, 30+27+16+4+2+1,
30+27+16+5+1, 30+27+16+6+1, 30+27+16+6+2+1, 30+27+16+6+3+1, 30+27+16+6+3+2+1,
30+27+16+6+4+1, 30+27+16+6+4+2+1, 30+27+16+7+1, 30+27+16+8+1, 30+27+16+9+1,
30 30+27+16+9+2+1, 30+27+16+9+3+1, 30+27+16+9+3+2+1, 30+27+16+9+4+1,
30+27+16+9+4+2+1, 30+27+16+9+5+1, 30+27+16+9+6+1, 30+27+16+9+6+2+1,
30+27+16+9+6+3+1, 30+27+16+9+6+3+2+1, 30+27+16+9+6+4+1, 30+27+16+9+6+4+2+1,
30+27+16+9+7+1, 30+27+16+9+8+1, 30+27+17+1, 30+27+17+2+1, 30+27+17+3+1,
30+27+17+3+2+1, 30+27+17+4+1, 30+27+17+4+2+1, 30+27+18+1, 30+27+19+1,

- 30+27+20+1, 30+27+20+2+1, 30+27+20+3+1, 30+27+20+3+2+1, 30+27+20+4+1,
30+27+20+4+2+1, 30+27+21+1, 30+27+22+1, 30+28+1, 30+29+1, 30+29+2+1, 30+29+3+1,
30+29+3+2+1, 30+29+4+1, 30+29+4+2+1, 30+29+5+1, 30+29+6+1, 30+29+6+2+1,
30+29+6+3+1, 30+29+6+3+2+1, 30+29+6+4+1, 30+29+6+4+2+1, 30+29+7+1, 30+29+8+1,
5 30+29+9+1, 30+29+9+2+1, 30+29+9+3+1, 30+29+9+3+2+1, 30+29+9+4+1,
30+29+9+4+2+1, 30+29+9+5+1, 30+29+9+6+1, 30+29+9+6+2+1, 30+29+9+6+3+1,
30+29+9+6+3+2+1, 30+29+9+6+4+1, 30+29+9+6+4+2+1, 30+29+9+7+1, 30+29+9+8+1,
30+29+10+1, 30+29+11+1, 30+29+12+1, 30+29+13+1, 30+29+14+1, 30+29+15+1,
30+29+16+1, 30+29+16+2+1, 30+29+16+3+1, 30+29+16+3+2+1, 30+29+16+4+1,
10 30+29+16+4+2+1, 30+29+16+5+1, 30+29+16+6+1, 30+29+16+6+2+1, 30+29+16+6+3+1,
30+29+16+6+3+2+1, 30+29+16+6+4+1, 30+29+16+6+4+2+1, 30+29+16+7+1,
30+29+16+8+1, 30+29+16+9+1, 30+29+16+9+2+1, 30+29+16+9+3+1, 30+29+16+9+3+2+1,
30+29+16+9+4+1, 30+29+16+9+4+2+1, 30+29+16+9+5+1, 30+29+16+9+6+1,
30+29+16+9+6+2+1, 30+29+16+9+6+3+1, 30+29+16+9+6+3+2+1, 30+29+16+9+6+4+1,
15 30+29+16+9+6+4+2+1, 30+29+16+9+7+1, 30+29+16+9+8+1, 30+29+17+1, 30+29+17+2+1,
30+29+17+3+1, 30+29+17+3+2+1, 30+29+17+4+1, 30+29+17+4+2+1, 30+29+18+1,
30+29+19+1, 30+29+20+1, 30+29+20+2+1, 30+29+20+3+1, 30+29+20+3+2+1,
30+29+20+4+1, 30+29+20+4+2+1, 30+29+21+1, 30+29+22+1, 31+1, 32+31+1, 33+31+1,
33+32+31+1, 34+31+1, 34+32+31+1, 34+33+31+1, 34+33+32+31+1, 35+31+1,
20 35+32+31+1, 35+33+31+1, 35+33+32+31+1, 36+31+1, 36+32+31+1, 36+33+31+1,
36+33+32+31+1, 36+34+31+1, 36+34+32+31+1, 36+34+33+31+1, 36+34+33+32+31+1,
36+35+31+1, 36+35+32+31+1, 36+35+33+31+1, 36+35+33+32+31+1, 37+31+1,
37+32+31+1, 37+33+31+1, 37+33+32+31+1, 37+34+31+1, 37+34+32+31+1,
37+34+33+31+1, 37+34+33+32+31+1, 37+35+31+1, 37+35+32+31+1, 37+35+33+31+1,
25 37+35+33+32+31+1, 37+36+31+1, 37+36+32+31+1, 37+36+33+31+1, 37+36+33+32+31+1,
37+36+34+31+1, 37+36+34+32+31+1, 37+36+34+33+31+1, 37+36+34+33+32+31+1,
37+36+35+31+1, 37+36+35+32+31+1, 37+36+35+33+31+1, 37+36+35+33+32+31+1,
38+31+1, 38+32+31+1, 38+33+31+1, 38+33+32+31+1, 38+34+31+1, 38+34+32+31+1,
38+34+33+31+1, 38+34+33+32+31+1, 38+35+31+1, 38+35+32+31+1, 38+35+33+31+1,
30 38+35+33+32+31+1, 38+36+31+1, 38+36+32+31+1, 38+36+33+31+1, 38+36+33+32+31+1,
38+36+34+31+1, 38+36+34+32+31+1, 38+36+34+33+31+1, 38+36+34+33+32+31+1,
38+36+35+31+1, 38+36+35+32+31+1, 38+36+35+33+31+1, 38+36+35+33+32+31+1.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как «+» указывает

зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, «3+2+1», например, относится к варианту осуществления 3), зависящему от варианта осуществления 2), зависящему от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления «3+2+1» соответствует соединениям варианта осуществления 1), дополнительно ограниченными признаками вариантов осуществления 2) и 3).

40) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из следующих соединений:

- 1-(3,3-Дифтор-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-[2,2-Дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-3-(3-гидрокси-3-трифторметил-циклобутил)-мочевина;
- 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-дифторметокси-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-гидрокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-метокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина;

- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(2-фтор-3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 5 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этоксид)-бензил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этоксид)-бензил]-мочевина;
- 10 1-[3-(2,2,2-Трифтор-этоксид)-бензил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 15 1-(3-Трифторметокси-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина;
- 20 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(2-трифторметокси-пиридин-4-илметил)-мочевина;
- 25 1-(2-Трифторметокси-пиридин-4-илметил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-{2-метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этоксид)-пиридин-4-ил]-этил}-мочевина;
- 30 1-{2-Метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этоксид)-пиридин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевина;
- 1-[1-(2-Дифторметокси-пиридин-4-ил)-этил]-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевина;

- 1- $\{1-[2\text{-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил}]\text{-этил}\}$ -3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 5 1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Метил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-(3-Фторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-
- 10 мочевина;
- 1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевина;
- 1-(3-Гидрокси-3-трифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-
- 15 илметил]-мочевина;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина;
- 1-[2-(2,2,2-Трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;
- 20 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-Бицикло[2.1.1]гекс-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 25 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина;
- 1-(3-(трифторметил)бензил)-3-((1s,3s)-3-(трифторметил)циклобутил)мочевина;
- 1-(3-(трифторметил)бензил)-3-((1r,3r)-3-(трифторметил)циклобутил)мочевина;
- 30 1-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевина;
- 1-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевина;

1-{(S)-1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина;

1-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевина;

5 1-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевина;

1-((1s,3R)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевина; и

10 1-((1r,3S)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевина;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений.

Следует понимать, что для любого из вышеперечисленных соединений стереогенный центр, который конкретно не указан, может находиться в абсолютной (*R*)- или абсолютной (*S*)-конфигурации; например, соединение, указанное как 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина, может представлять собой (*S*)-1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину, (*R*)-1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину или любую их смесь.

20 Когда для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний или т.д. используют форму множественного числа, то подразумевают, что это также означает отдельное соединение, соль, заболевание или т.д.

Любую ссылку на соединение формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40), следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от отдельного случая и целесообразности.

30 Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют необходимую биологическую активность соответствующего соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают в себя неорганические или органические соли присоединения кислоты и/или основания, в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для ссылки см., например, «Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use», P.

Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) и «Pharmaceutical Salts and Co-crystals», Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).

Настоящее изобретение также охватывает меченые изотопами, в особенности, меченные ^2H (дейтерием) соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), за исключением того, что один или каждый из нескольких атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Меченые изотопами, в особенности, меченные ^2H (дейтерием) соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерием) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному периоду полураспада *in vivo* или сниженным необходимым дозам, или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) не являются мечеными изотопами, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) вообще не являются мечеными изотопами. Меченые изотопами соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием пригодного изотопного варианта приемлемых реагентов или исходных веществ.

Всякий раз, когда для описания области числовых значений применяют слово «между», то его следует понимать как означающее то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если температурный диапазон описан между 40 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Понятие «приблизительно» (или альтернативно «около»), которое находится перед числовым значением «X», если только оно не использовано в отношении температур, в настоящей заявке относится к интервалу,

простирающемся от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, простирающемся от X минус 5% X до X плюс 5% X. В конкретном случае температур, понятие «около» (или альтернативно «около»), которое находится перед температурой «Y», в данной заявке относится к интервалу, простирающемся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, простирающемся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C. Кроме того, понятие «комнатная температура», как используют в настоящей заявке, относится к температуре приблизительно 25°C.

Соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (как, в особенности, перорального) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Получение фармацевтических композиций можно осуществлять способами, известными любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, «Pharmaceutical Manufacturing» [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, по выбору в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с приемлемым, нетоксическим, инертным, терапевтически совместимым твердыми или жидкими носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адьювантами.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему в себя введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40).

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как пригодные для предупреждения или лечения некоторых заболеваний, такие соединения равным образом пригодны для применения в приготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения указанных заболеваний.

Другой аспект изобретения относится к способу предупреждения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, как указано выше, у пациента, включающему в себя введение указанному пациенту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения в соответствии с формулой (I) (и/или формулы (I_{BC})), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 40), пригодны для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний или расстройств, связанных с KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNQ5 и/или заболеваний или расстройств, связанных с мутациями в KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNQ5.

Такие заболевания или расстройства, связанные с KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNQ5 и/или заболевания или расстройства, связанные с мутациями в KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNQ5, могут быть, в частности, определены как включающие в себя эпилепсию, миокимию, шум в ушах, нарушения слуха, невропатическую и воспалительную боль, психические расстройства, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, неврологические расстройства и заболевания, поражающие гладкие мышцы (и в особенности, эпилепсию, миокимию, шум в ушах, невропатическую и воспалительную боль, психические расстройства, и заболевания, поражающие гладкие мышцы).

Эпилепсия может быть определена как включающая в себя:

- эпилепсию с приступами с фокальным началом (с нарушением сознания или без него, с симптомами двигательного или недвигательного начала);
- эпилепсию с генерализованными приступами с симптомами двигательного начала;
- эпилепсию с неизвестным началом приступа;
- эпилепсию с приступами, вызванными черепно-мозговой травмой;
- эпилепсию новорожденных включая раннее начало эпилептической энцефалопатии с нарушением развития нервной системы или без него (такую как синдром Отахара, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, раннюю миоклоническую энцефалопатию, эпилепсию с паттерном вспышка-подавление, доброкачественная или самокупирующаяся семейная неонатальная эпилепсия);

➤ синдромы инфантильной/детской эпилепсии, включая эпилепсию с нарушением развития нервной системы, фокальные эпилепсии детского возраста и синдромы идиопатической эпилепсии.

5 Заболевания, поражающие гладкие мышцы, могут быть определены как включающие в себя заболевания, поражающие гладкие мышцы внутренних органов (такие как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника и гиперактивный мочевой пузырь), заболевания, поражающие гладкие мышцы сосудов (такие как гипертензия и церебральный вазоспазм),
10 заболевания, поражающие гладкие мышцы дыхательных путей (такие как астма и хроническая обструктивная болезнь легких) и нарушения слуха.

Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, могут быть определены как злоупотребление алкоголем или психостимуляторами.

Психические расстройства могут быть определены как включающие в себя тревогу, шизофрению, депрессию, манию, синдром дефицита внимания и
15 гиперактивности, биполярное расстройство и расстройства аутистического спектра (особенно тревогу, шизофрению, манию и аутизм).

Неврологические расстройства могут быть определены как заболевания, вызванные изменениями возбудимости нейронов и/или мотонейронов (в частности, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция,
20 первичный латеральный склероз, псевдобульбарный паралич, прогрессирующий бульбарный паралич, прогрессирующая мышечная атрофия, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, острый ишемический инсульт).

Примечательно, что соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 40) или их
25 фармацевтически приемлемые соли пригодны для предотвращения/профилактики или лечения невропатической боли, воспалительной боли, бокового амиотрофического склероза, депрессии, шума в ушах и/или эпилепсии (в особенности, эпилепсии с фокальными приступами,
30 эпилепсии с генерализованными приступами, эпилепсии с неизвестным началом, эпилепсии новорожденных и/или синдромов инфантильной/детской эпилепсии со снижением развития нервной системы или без него).

В особенности, соединения формулы (I) (и/или формулы (I_{BC})) в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 40) или фармацевтически

приемлемые соли пригодны для предотвращения/профилактики или лечения эпилепсии; и в особенности, эпилепсии с фокальными приступами, эпилепсии с генерализованными приступами, эпилепсии с неизвестным началом, эпилепсии новорожденных и/или синдромов инфантильной/детской эпилепсии со снижением развития нервной системы или без него.

Получение соединений формулы (I)

Другим аспектом изобретения является способ получения соединений формулы (I). Соединения согласно формуле (I) в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены из коммерчески доступных или хорошо известных исходных веществ согласно способам, описанным в экспериментальной части; аналогичными способами; или согласно общей последовательности реакций, приведенных ниже, причем R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{X4} , X^1 , X^2 , X^3 и L являются такими как определено для формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящей заявке, четко определены для конкретных случаев, или являются такими, как определено в экспериментальной части. В некоторых случаях родовые группы R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{X4} , X^1 , X^2 , X^3 и L могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому потребуются использование защитных групп (ЗГ). Применение защитных групп хорошо известно из уровня техники (см., например, «Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения, будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, их фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

Общие способы получения:

Как правило, соединения формулы I могут быть синтезированы путем обработки амина структуры 2 (или соответствующей соли, такой как соли HCl или TFA) с изоцианатом 3 в присутствии основания, такого как NEt_3 или DIPEA в растворителе, таком как DCM или MeCN. В качестве альтернативы, изоцианат структуры 4 может реагировать с амином 5 (или соответствующей солью, такой как соли HCl или TFA) в присутствии основания, такого как NEt_3 или DIPEA в растворителе, таком как DCM или MeCN с получением соединений формулы I-A (Схема 1).

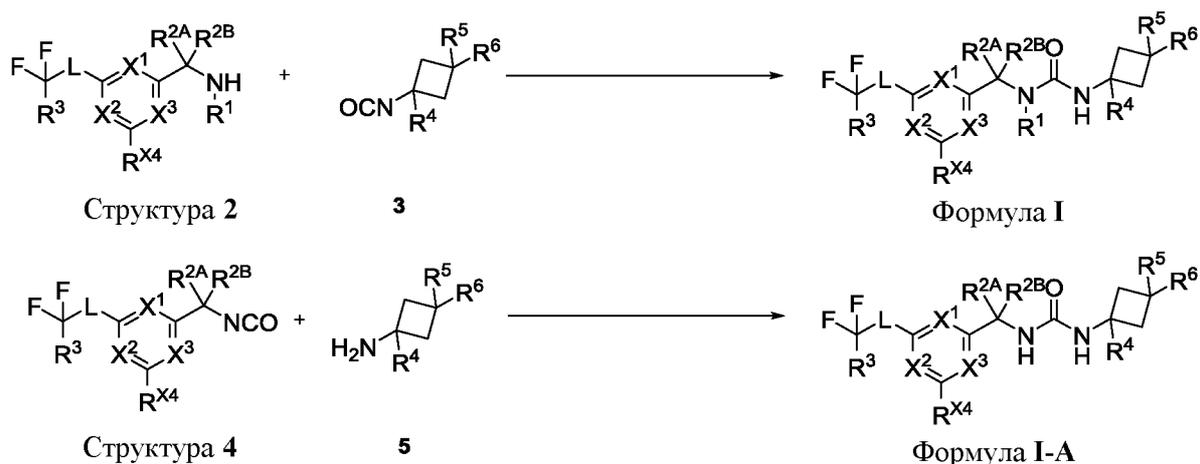


Схема 1. Синтез соединений формулы I или I-A

- 5 В качестве альтернативы амин структуры 2 (или соответствующую соль, как, например, соли HCl или TFA) конденсируют с 4-нитрофенилхлорформиатом в присутствии основания, такого как NEt_3 или DIPEA с получением карбамата 6 (Схема 2). Затем карбамат 6 обрабатывают с амином 5 (или соответствующей солью, такой как соли HCl или TFA) в присутствии основания, такого как NEt_3 в
- 10 растворителе, таком как THF, чтобы получить соединение формулы I. Последовательность также может начинаться с первой реакции амина 5 (или соответствующей соли, такой как соли HCl или TFA) с 4-нитрофенилхлорформиатом в присутствии основания, такого как NEt_3 или DIPEA с получением карбамата 7 (Схема 2). Затем карбамат 7 обрабатывают
- 15 амином структуры 2 (или соответствующей солью, такой как соли HCl или TFA) в присутствии основания, такого как NEt_3 в растворителе, таком как THF, чтобы получить соединение формулы I.

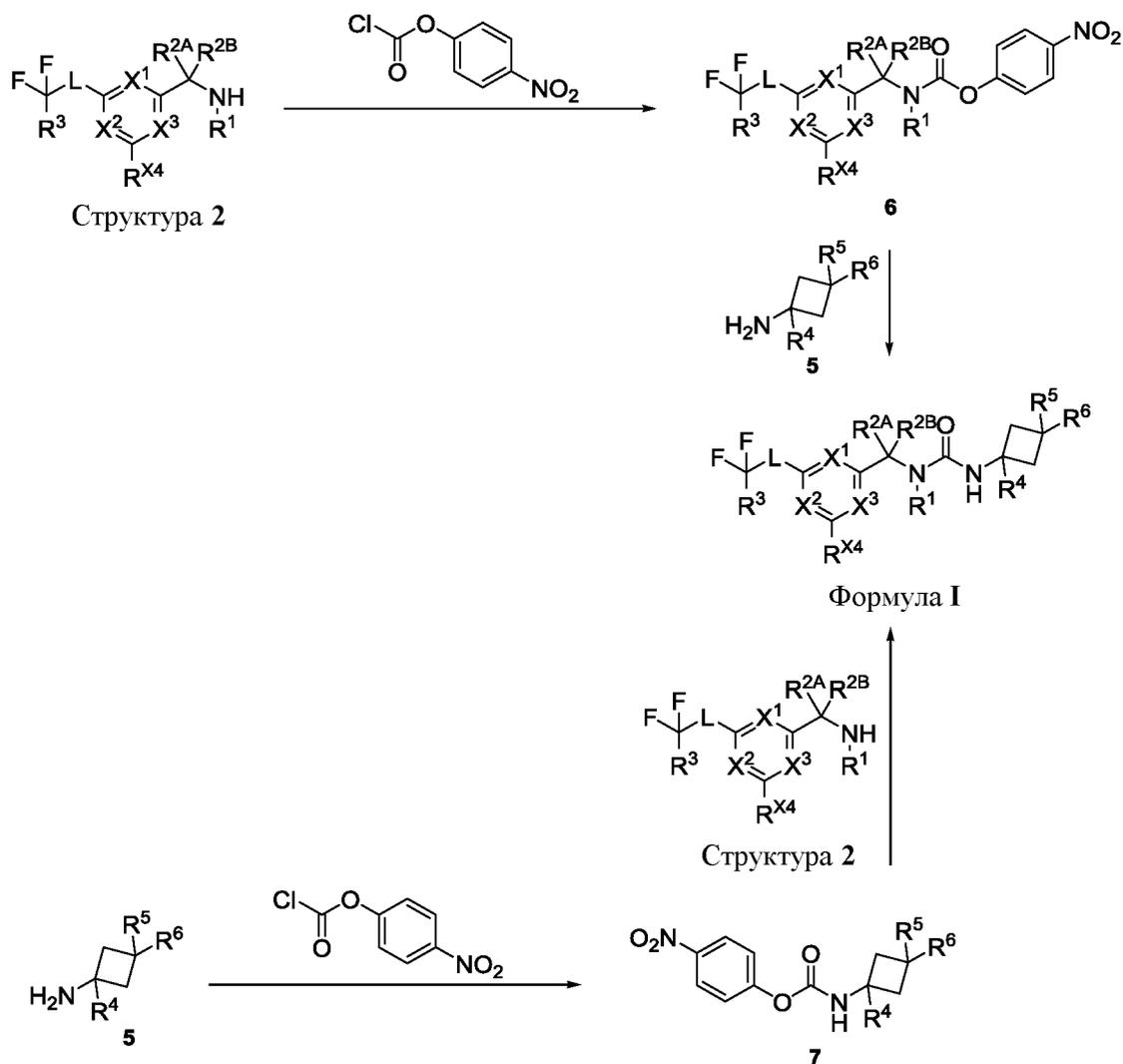


Схема 2. Синтез соединений формулы I

В другом аспекте амин структуры 2 (или соответствующая соль, такая как соли HCl или TFA) активируют реагентом, таким как CDI, трифосген или трифторэтоксикарбонат и активированное промежуточное соединение обрабатывают на месте амином 5 (или соответствующей солью, такой как соли HCl или TFA), чтобы получить соединение формулы I (Схема 3). И наоборот, амин 5 (или соответствующая соль, такая как соли HCl или TFA) можно активировать реагентом, таким как CDI, трифосген или трифторэтоксикарбонат и активированное промежуточное соединение на месте обрабатывают амином структуры 2 (или соответствующей солью, такой как соли HCl или TFA), чтобы получить соединение формулы I.

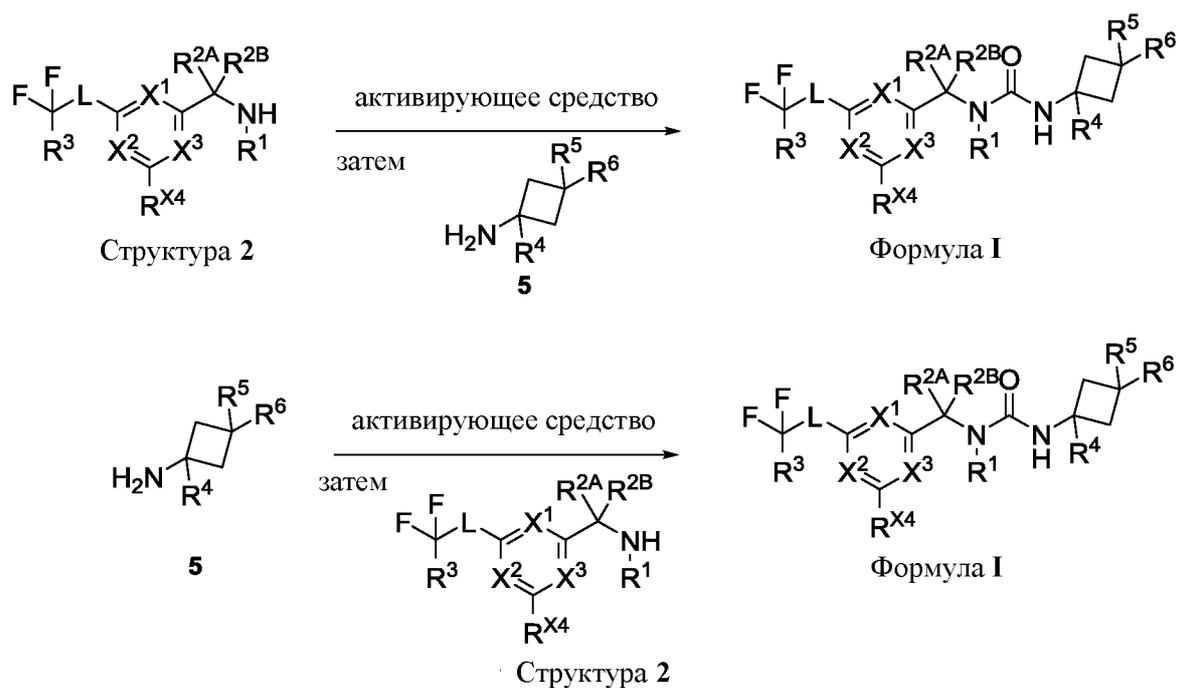


Схема 3. Синтез соединений формулы I

5 Амины структуры **2-А** или **2-В** могут быть синтезированы с использованием вспомогательного вещества Элмана (Схема 4). Таким образом, альдегид **8** обрабатывают *трет*-бутансульфинамидом **9** в присутствии $Ti(OEt)_4$ с получением *трет*-бутансульфинилимина **10**. Затем соединение **10** обрабатывают нуклеофилом, таким как реактив Гриньяра **11**, чтобы получить защищенный

10 амин **12**. Затем *трет*-бутансульфинильная группа расщепляется в слабокислых условиях, таких как HCl в $MeOH$, с получением амина структуры **2-А** (или соответствующей соли HCl). Альтернативно, имин **10** можно восстановить с помощью восстанавливающего средства, такого как $NaBH_4$ в $MeOH$, с получением защищенного амина **13**. Затем *трет*-бутансульфинильная группа

15 отщепляется в слабокислых условиях, таких как HCl в $MeOH$, с получением амина структуры **2-В** (или соответствующей соли HCl). Альтернативно, кетон **14** может реагировать с *трет*-бутансульфинамидом **9** в присутствии $Ti(OEt)_4$ с получением *трет*-бутансульфинилимина **15**. Затем соединение **15** обрабатывают

20 реактивом Гриньяра или литированным реагентом **16** с получением защищенного амина **17**. Затем *трет*-бутансульфинильная группа расщепляется в слабокислых условиях, таких как HCl в $MeOH$, с получением амина структуры **2-С** (или соответствующей соли HCl).

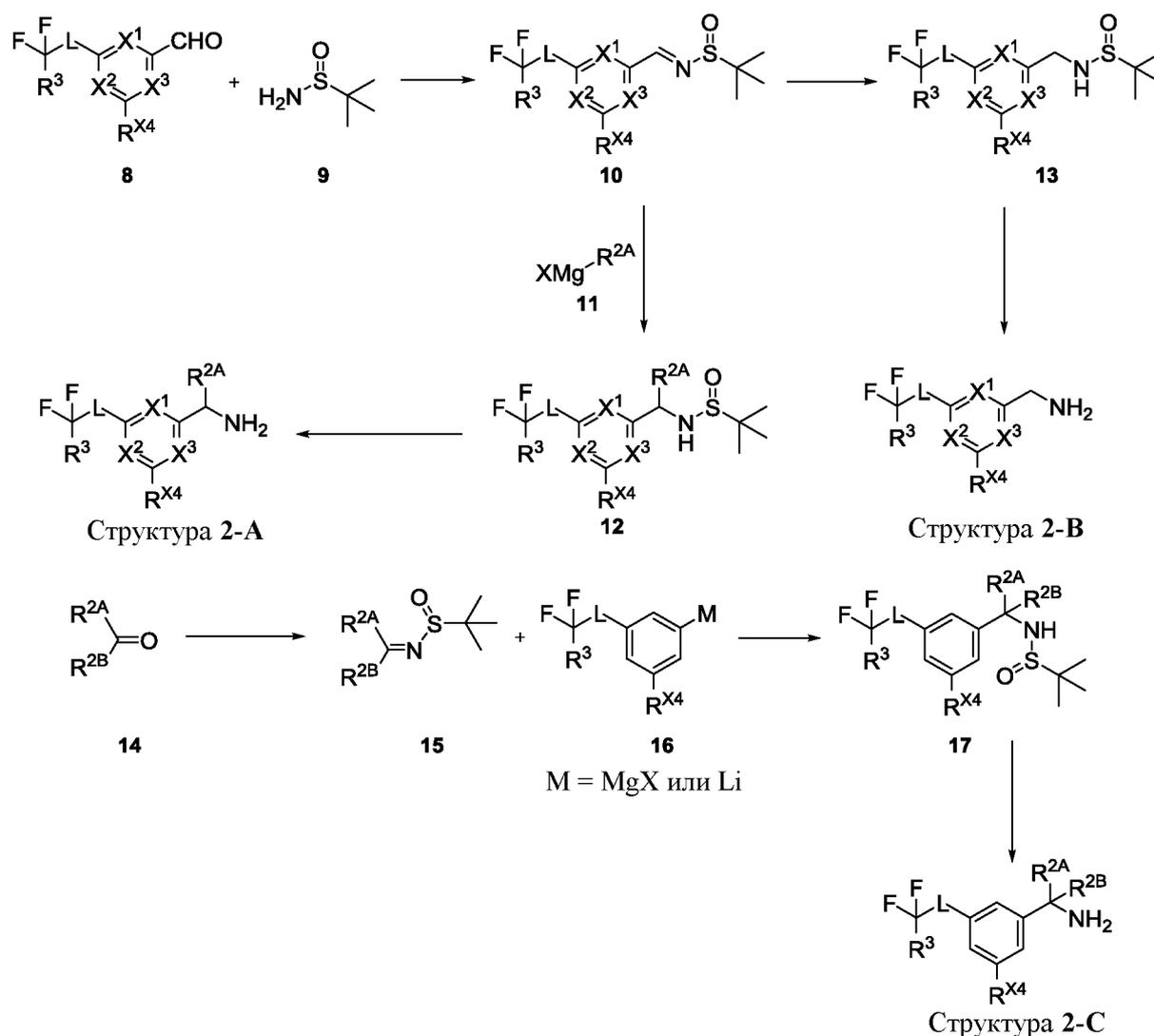


Схема 4. Синтез аминов структуры 2-A, 2-B или 2-C ($X = \text{Cl}$ или Br и R^{X4} = водород, (C_{1-4}) алкил или фтор)

- 5 В другом аспекте амин структуры 2-A может быть синтезирован с использованием фотоокислительно-восстановительного катализа (Схема 5). Бромид 18 взаимодействует с Вос-защищенной аминокислотой 19 в присутствии иридиевого катализатора, такого как $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ и никелевого катализатора, такого как $\text{NiCl}_2 \cdot \text{глим}$ в растворителе, таком как ДМСО или DMA
- 10 при облучении синим светодиодом с получением Вос-защищенного амина 20 (Science 2014, 345, 437-440). Вос-защитная группа затем отщепляется в кислых условиях, таких как TFA в DCM или 4M HCl в диоксане, с получением амина структуры 2-A (или соответствующей соли, такой как соли HCl или TFA).

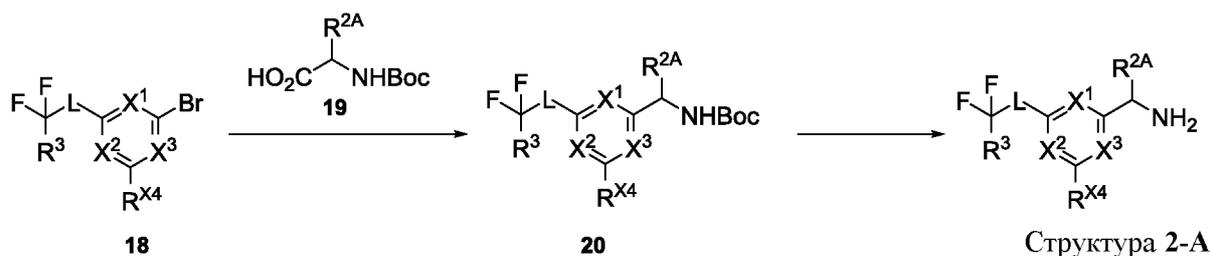


Схема 5. Синтез амина структуры **2-A** (R^{X4} = водород, (C_{1-4}) алкил или фтор)

Амин структуры **2-B** также может быть получен из соответствующего нитрила **21** (Схема 6). Раствор нитрила **21** в MeOH можно восстановить с использованием катализатора, такого как Ra/Ni, в атмосфере H_2 (в проточном или периодическом режиме) или LiAlH_4 в растворителе, таком как THF, с получением амина структуры **2-B**. Альтернативно, нитрил **21** можно восстановить с использованием никелевого катализатора, такого как $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaBH_4 в присутствии Voc_2O с получением Voc-защищенного амина **22**. Снятие защиты в кислых условиях, таких как TFA в DCM или HCl в диоксане обеспечивает амин структуры **2-B** (или соответствующую соль HCl или TFA). Нитрил **21** также можно превратить в соответствующие кетоны **23** с использованием MeMgBr в растворителе, таком как Et_2O , с последующей водной кислотной обработкой. Кетон **23** можно подвергнуть восстановительному аминированию в растворителе, таком как MeOH, например, с ацетатом аммония и цианоборгидридом натрия, с получением амина структуры **2-A** (где $\text{R}^{2\text{A}}$ представляет собой метил). Более того, нитрил **21** можно обработать сначала MeMgBr в растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран, а затем посредством NaBH_4 с получением амина структуры **2-A** (где $\text{R}^{2\text{A}}$ представляет собой метил). Нитрил **21** также можно подвергнуть реакции Кулинковича в Et_2O с использованием EtMgBr в присутствии соли титана, такой как $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ и трифторида бора, с получением амина структуры **2-D**. Наконец, нитрил **21** может реагировать с Voc-защищенной аминокислотой в присутствии фторида цезия и иридиевого катализатора, такого как $\text{Ir}(p\text{-F}(t\text{-Bu})\text{-ppy})_3$ в растворителе, таком как ДМСО или DMA при освещении синим светодиодом с образованием Voc-защищенного амина **24** (JACS 2014, 136, 5257-5260). Затем защитная группа может быть отщеплена в кислых условиях, таких как TFA в DCM или HCl в

диоксане, с получением амина структуры **2-Е** (или соответствующей соли HCl или TFA).

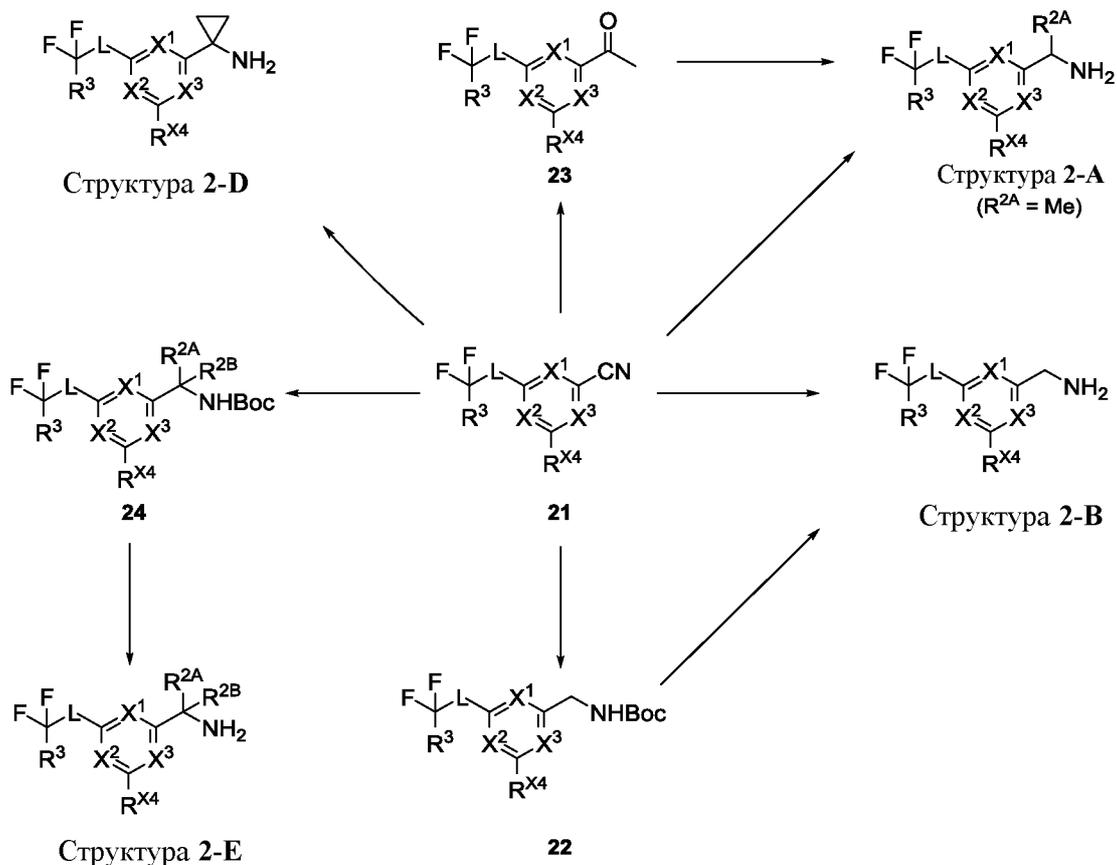


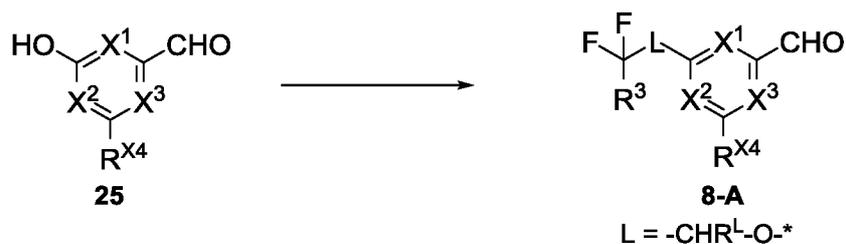
Схема 6. Синтез аминов структуры **2-A**, **2-B**, **2-D** или **2-E**

5

($R^{X4} = \text{водород, (C}_{1-4}\text{)алкил или фтор}$)

Альдегиды **8-A** можно получить, как описано на схеме 7. Таким образом, спирт **25** можно подвергнуть взаимодействию с алкилирующим агентом, таким как алкилсульфонат, алкилбромид или алкилйодид, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 или K_2CO_3 в растворителе, таком как DMF, с получением альдегида **8-A**. Точно так же спирт **26** можно превратить в соответствующий бромид **18-A**.

10



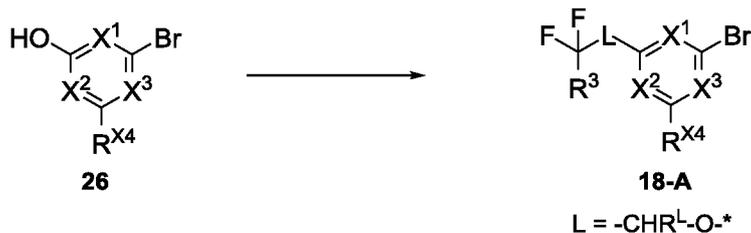
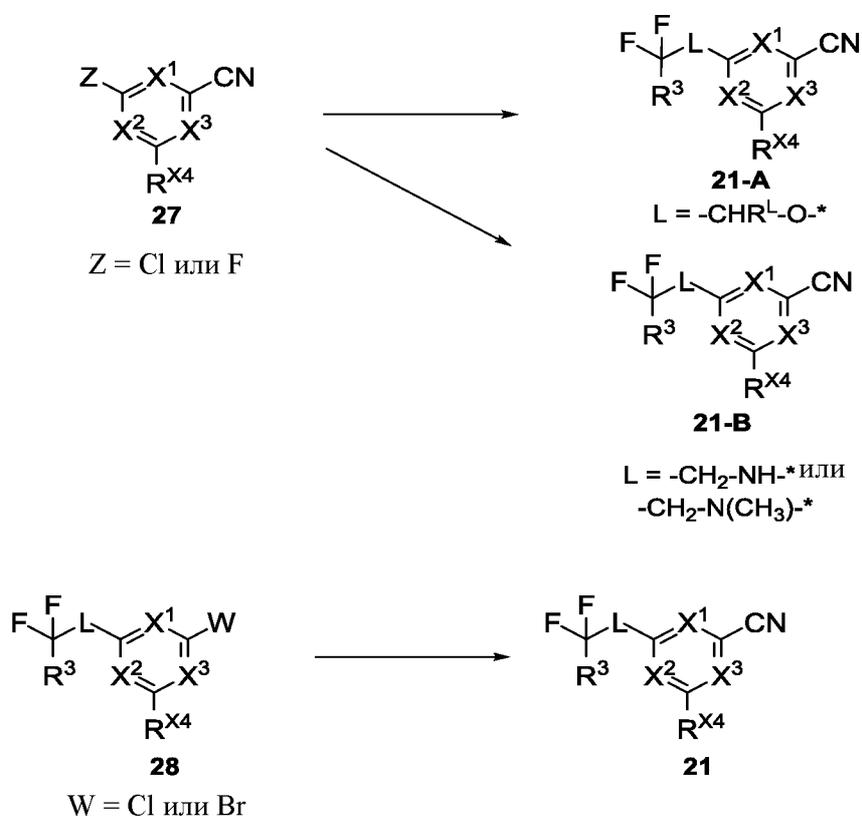


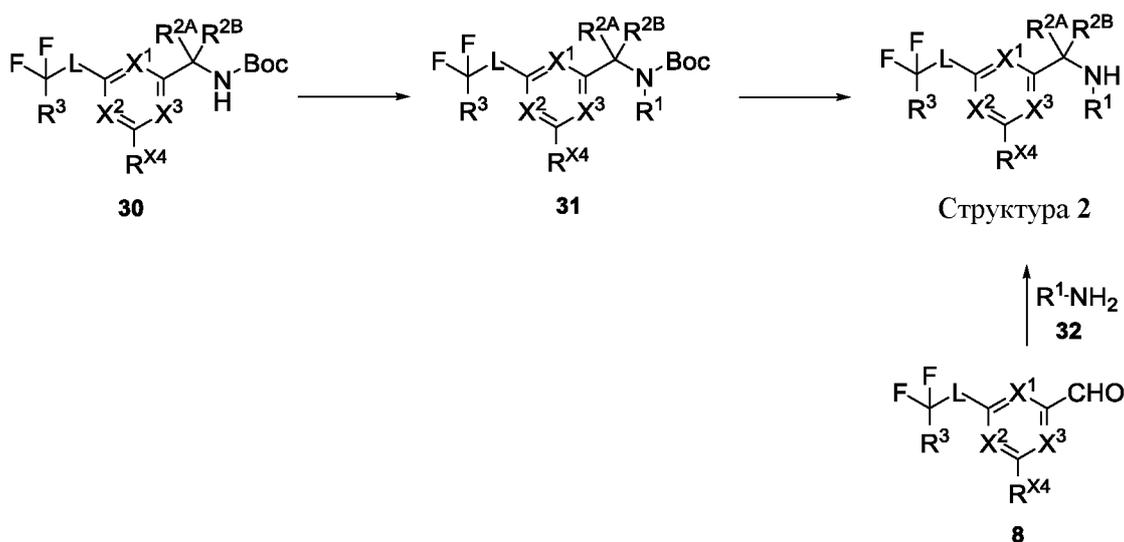
Схема 7. Синтез альдегидов **8-A** и бромидов **18-A**

Нитрилы **21-A** получают в результате реакции $S_{\text{N}}\text{Ar}$ между хлор- или фторнитрилом **27** и спиртом, подобным трифторэтанолю, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как THF (Схема 8). Альтернативно, нитрил **27** может подвергаться реакции $S_{\text{N}}\text{Ar}$ с амином (или соответствующей солью HCl) в растворителе, таком как NMP и основании, таком как NEt_3 при микроволновом облучении с получением нитрила **21-B**. Наконец, цианирование между хлор- или бромпроизводным **28** и ZnCN_2 в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и лиганда, такого как dppf в растворителе, таком как DMF с получением нитрила **21**.



15 Схема 8. Синтез нитрилов **21**, **21-A** или **21-B** (R^{X^4} = водород или (C_{1-4}) алкил)

Амин структуры **2** также можно получить способами, описанными на схеме 9. Таким образом, Вос-защищенный амин **30** можно обработать алкилирующим агентом, таким как алкилбромид или алкилйодид, в присутствии основания или соли серебра, такого как Ag_2O с получением Вос-защищенного амина **31**. Вос-защитную группу затем отщепляют в кислых условиях, таких как TFA в DCM или 4M HCl в диоксане, с получением амина структуры **2** (или соответствующей соли, такой как соль HCl или TFA). Альтернативно, альдегид **8** может подвергаться восстановительному аминированию с амином **32** в растворителе, таком как DCM и в присутствии восстанавливающего средства, такого как $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и основания, такого как DIPEA с получением амина структуры **2**, где $\text{R}^{2\text{A}}$ и $\text{R}^{2\text{B}}$ представляют собой водород.



15 Схема 9. Синтез амина структуры **2** ($\text{R}^1 = \text{Me}$ и $\text{R}^{\text{X4}} = \text{водород}$, (C_{1-4}) алкил, хлор или фтор)

Экспериментальная часть:

20 **Сокращения** (применяемые в данном контексте и приведенные в описании выше):

безводн.	безводный
Ас	ацетил
водн.	водный
Вос	<i>трет.</i> -бутилоксикарбонил

	Bu	бутил
	CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
	объед.	объединенный
	d	день(дни)
5	dba	дибензилиденацетон
	DCM	дихлорметан
	DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
	DMA	диметилацетамид
	DMF	диметилформамид
10	ДМСО	диметилсульфоксид
	dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
	экв.	эквивалент
	Et	этил
	FBS	фетальная бычья сыворотка
15	FLIPR	флуоресцентный визуализирующий считыватель планшетов
	Fluo-8-AM	бис(ацетоксиметил)-2,2'-((4-(6-(ацетоксиметокси)-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)-2-(2-(бис(2-ацетоксиметокси)-2-оксоэтил)амино)фенокси)этокси)фенил)азандиил)диацетат
	ч	час(ы)
20	НАТУ	2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
	HBSS	сбалансированный солевой раствор Хенкса
	HEK293	эмбриональная почка человека 293 клетки
	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-этансульфоновая кислота
25	Hept	гептан(ы)
	HV	высокий вакуум
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	<i>i</i> Pr	изопропил
	Ir(<i>p</i> -F(<i>t</i> -Bu)-ppy) ₃	трис(2-(3- <i>трет</i> -бутилфенил)-4- <i>трет</i> -бутилпиридин)
30	иридий	
	[Ir{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)]PF ₆	[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III) гексафторфосфат
	ЖХ	жидкостная хроматография

	LED	светодиод
	M	молярность [моль л ⁻¹]
	Me	метил
	МС	масс-спектроскопия
5	мин	минута(ы)
	N	нормальность
	NiCl ₂ •глим	комплекс хлорида никеля (II) с этиленгликолем и диметиловым эфиром
	NMDA	<i>N</i> -метил- <i>D</i> -аспартат
10	NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	орг.	органический
	PBS	фосфатно-солевой буфер
	ЗГ	защитная группа
15	Ph	фенил
	преп.	препаративная
	Ra/Ni	никель Ренея
	об./мин.	оборотов в минуту
	КТ	комнатная температура
20	нас.	насыщенный
	сек	секунда(ы)
	СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
	раств.	раствор
	ТВМЕ	<i>трет</i> -бутил-метиловый эфир
25	<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
	TFA	трифторуксусная кислота
	THF	тетрагидрофуран
	t _R	время удерживания
	UPLC	ультраэффективная жидкостная хроматография
30	УФ	ультрафиолет
	ХЕ-991	10,10-бис(4-пиридинилметил)-9(10H)-антраценон

I. Химия

Следующие примеры иллюстрируют получение биологически активных соединений в соответствии с изобретением, но не ограничивают объем его притязаний.

5 Общие примечания: Все растворители и реагенты получены из коммерческих источников, если не указано иное. Температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Если не указано иное, реакции проводят при комнатной температуре (КТ) в атмосфере аргона или азота и проводят в высушенной пламенем круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой. В смесях
10 соотношение частей растворителя или элюента или смесей реагентов в жидком виде дается как объемное отношение (об./об.), если не указано иное.

Используемые методы характеристики:

ЖХ-МС 1

Условия ЖХ-МС: Аналитические. Насос: Waters Acquity Binary, Solvent
15 Manager, MS: Waters SQ Detector или Xevo TQD, DAD: Acquity UPLC PDA Detector. Колонка: Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм от Waters, термостатированная в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: A1: H₂O + 0,05 % муравьиная кислота; B1: MeCN + 0,045 % муравьиной кислоты. Метод: Градиент: от 2 % В до 98 % В в течение 2,0 мин. Поток: 1,0 мл/мин.
20 Детектирование при 214 нм и МС, время удерживания t_R указано в мин.

ЖХ-МС 2 - 4

Анализы UPLC/МС выполняют на установке Acquity UPLC. Температура колонки составляет 40°C

Время удерживания ЖХ получают при следующих условиях элюирования:

25 - ЖХ-МС 2: аналитическая UPLC на Agilent Zorbax RRHD SB-Водн (2,1x50 мм, 1,8 мкм); обнаружение при 210 нм и МС; Градиент вода/0,04% TFA (А) и MeCN (В). Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, а характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблице ниже (между двумя последовательными
30 временными точками используют линейный градиент):

t (мин)	0	1.2	1.9	2.1
Растворитель А (%)	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	95	95	5

5 - ЖХ-МС 3: Аналитическая UPLC на Waters Xbridge (4,6x30 мм, 2,5 мкм); обнаружение при 210 нМ и МС; Градиент вода/0,04% TFA (А) и MeCN (В). Скорость потока элюента составляла 4,5 мл/мин, а характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

t (мин)	0	1.00	1.45	1.55
Растворитель А (%)	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	95	95	5

10 - ЖХ-МС 4: Аналитическая UPLC на Waters ВЕН С18 (2,1x50 мм, 2,5 мкм); обнаружение при 210 нМ и МС; Градиент вода/0,04% NH₃ [с(NH₃) = 13 ммоль/л] (А) и MeCN (В). Скорость потока элюента составляла 0,8 мл/мин, а характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования приведены в таблице ниже (между двумя последовательными временными точками используют линейный градиент):

t (мин)	0	1.2	1.9	2.1
Растворитель А (%)	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	95	95	5

15 Используемые методы препаративной ЖХ-МС:
Очистку препаративной ВЭЖХ/МС проводят на системе Gilson ВЭЖХ, оснащенной автодозатором Gilson 215, насосами Gilson 333/334, детекторной системой Finnigan AQA МС и УФ детектором Dionex, с использованием колонки 20 Waters Xbridge С18 или Waters Atlantis, с линейным градиентом вода/муравьиная кислота 0,02% (А) и MeCN (В) (кислые условия) или вода/аммиак 0,02% (А) и MeCN (В) (щелочные условия).

Комбифлэш

25 Колоночную флэш-хроматографию выполняли с использованием устройства Combiflash от Teledyne ISCO.

Используемые методы препаративной хиральной СФХ:

Очистку с помощью препаративной хиральной СФХ проводят в системе Seriatec Prep СФХ 360. Были использованы следующие параметры:

5 *Препаративная хиральная СФХ 1:* использовали колонку ChiralPak IB (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой *i*PrOH (12%), цикл в течение 5 мин и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

10 *Препаративная хиральная СФХ 2:* использовали колонку ChiralPak IH (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой EtOH (15%), цикл в течение 3,3 мин. и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

15 *Препаративная хиральная СФХ 3:* использовали колонку Regis (R,R)Whelk-O1 (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой EtOH (15%), цикл в течение 3.0 мин и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

20 *Препаративная хиральная СФХ 4:* использовали колонку ChiralPak IB (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой EtOH (10%), цикл в течение 5,5 мин. и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

25 *Препаративная хиральная СФХ 5:* использовали колонку Regis (R,R)Whelk-O1 (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой MeOH (20%), цикл в течение 4,0 мин. и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

30 *Препаративная хиральная СФХ 6:* использовали колонку ChiralPak AD-H (30x250 мм, 5 мкм). Модификатор представлял собой EtOH (10%), цикл в течение 3,0 мин и скорость потока 160 мл/мин. Использовали следующие настройки системы: противодавление 100 бар, температура напора 5 °С, модуль температурной фракции 20 °С, и температура колоночного отделения 40 °С.

ЯМР

Спектры ^1H -ЯМР записывали при КТ на спектрометре Bruker ЯМР 500 1H (500 МГц), оснащенном криозондом Bruker's DCH. Химические сдвиги выражены в частях на миллион в более слабом поле относительно тетраметилсилана с использованием остаточных сигналов растворителя в качестве внутреннего стандарта. Множественность описана как синглет s, дублет d, триплет t, квадруплет q, гекстет h или мультиплет m. Широкие сигналы обозначены как br.

10 **Пример 1: 1-(3,3-Дифтор-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина**

В раствор 3-(трифторметил)бензиламина (18 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) были добавлены последовательно DIPEA (19 мкл, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) и раствор CDI (32 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (0,2 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. Добавляли раствор 3,3-дифторциклобутан-1-амина (21 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) и H₂O (0,1 мл). Смесь дополнительно перемешивали при 60 °C в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 0,99$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309,2.

20 **Пример 2: 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина**

В раствор гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (12 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл), были добавлены последовательно DIPEA (34 мкл, 0,2 ммоль, 2 экв.) и CDI (16 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Добавляли раствор 1-(3-трифторметилфенил)этиламин (19 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,4 мл) и H₂O (0,1 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 60 °C в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,08$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,2.

30 **Пример 3 - Пример 5** были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 2. Данные ЖХ-МС Примера 3 - Примера 5 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
3	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина	1.05	337.3
4	1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина	1.07	317.2
5	1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина	1.10	349.3

Пример 6: 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина

В раствор гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (12 мг, 0.1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) были добавлены последовательно DIPEA (34 мкл, 0,2 ммоль, 2 экв.) и CDI (16 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Добавляли раствор 1-(3-(трифторметокси)фенил)этанамин (21 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,4 мл) и H₂O (0.1 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 60 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 1,11 мин; [M+H]⁺: 315,2.

Пример 7 - Пример 8 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 6. Данные ЖХ-МС Примера 7 - Примера 8 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
7	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина	1.08	353.2
8	1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина	1.10	333.2

Пример 9: 1-[2,2-Дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-3-(3-гидрокси-3-трифторметил-циклобутил)-мочевина

В раствор 3-амино-1-(трифторметил)циклобутан-1-ола (19 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (0.1 мл) добавляли раствор CDI (20 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Добавляли раствор 2,2-дифтор-1-[3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (19 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (15 мкл, 0,09 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (0,5 мл) и

H₂O (0,1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 1,01 мин; [M+H]⁺: 407,3.

Пример 10: 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина

Продукт был синтезирован с использованием гидрохлорида 3-3-дифтор-1-метилциклобутанамина в соответствии с процедурой, описанной в примере 9. ЖХ-МС (1): t_R = 1,13 мин; [M+H]⁺: 373,3.

Пример 11: 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-дифторметокси-фенил)-этил]-мочевина

В раствор гидрохлорида 1-(3-(дифторметокси)фенил)этан-1-амина (37 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл), были добавлены последовательно DIPEA (51 мкл, 0,3 ммоль, 3 экв.) и CDI (32 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли раствор гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина в MeCN (0,4 мл) и H₂O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 1,01 мин; [M+H]⁺: 297,3.

Пример 12: 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-гидрокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина

В раствор гидрохлорида 3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (25 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,8 мл) были добавлены последовательно DIPEA (92 мкл, 0,53 ммоль, 3,5 экв.) и CDI (37 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 40 мин. Добавляли 2-амино-2-(3-трифторметил-фенил)-этанол (31 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 часов. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 0,96 мин; [M+H]⁺: 365,2.

Пример 13 - Пример 16 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 12. Данные ЖХ-МС Примера 13 - Примера 16 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
13	1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина	1.12	385.3
14	1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-метокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевина	1.08	379.3
15	1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(2-фтор-3-трифторметил-бензил)-мочевина	1.07	353.2
16	1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-мочевина	1.09	353.2

Пример 17: 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензил]-мочевина

5 Раствор (3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)метанамин (14 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0.4 мл) обрабатывали при КТ посредством DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль, 3,5 экв.) затем посредством CDI (12 мг, 0,07 ммоль, 1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. Полученную смесь обрабатывали с помощью гидрохлорида 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амина (10 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80
10 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 1,02 мин; [M+H]⁺: 333,3.

Пример 18 - Пример 19 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в
15 соответствии с процедурой, описанной в примере 17. Данные ЖХ-МС Примера 18 - Примера 19 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
18	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензил]-мочевина	1.01	353.3
19	1-[3-(2,2,2-Трифтор-этокси)-бензил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина	1.14	383.3

Пример 20: 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

Раствор 3-(дифторметокси)бензиламина (12 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) обрабатывали при КТ посредством DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль, 3,5 экв.), затем посредством CDI (12 мг, 0,07 ммоль, 1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. Полученную смесь обрабатывали с помощью гидрохлорида 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амина (10 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 0,95$ мин; $[M+H]^+$: 301,2.

Пример 21 - Пример 22 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 20. Данные ЖХ-МС Примера 21 - Примера 22 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
21	1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-дифформетил-циклобутил)-мочевина	0.94	321.2
22	1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-трифформетил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина	1.08	351.2

Пример 23: 1-(3-Трифторметокси-бензил)-3-(3-трифформетил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

Раствор 3-(трифторметокси)бензиламина (22 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0.4 мл) обрабатывали при КТ посредством DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль, 3.5 экв.) затем посредством CDI (12 мг, 0,07 ммоль, 1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. Полученную смесь обрабатывали с помощью гидрохлорида 3-(трифформетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (14 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,17$ мин; $[M+H]^+$: 369,2.

Пример 24 - Пример 26 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 23. Данные ЖХ-МС Примера 24 - Примера 26 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
24	1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина	1.05	319.2
25	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина	1.03	339.2
26	1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевина	1.06	301.2

Пример 27: 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевина

В раствор гидрохлорида [3-(дифторметил)фенил]метанамина (14 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) были добавлены последовательно DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль, 3,5 экв.) и CDI (17 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч. Добавляли гидрохлорид 3-(дифторметил)циклобутан-1-амина (11 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): t_R = 0,92 мин; [M+H]⁺: 305.2.

Пример 28: 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

Продукт был синтезирован с использованием гидрохлорида 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина в соответствии с процедурой, описанной в примере 27. ЖХ-МС (1): t_R = 1.06 мин; [M+H]⁺: 335,2.

Пример 29: 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(2-трифторметокси-пиридин-4-илметил)-мочевина

В раствор гидрохлорида (2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метанамина (23 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) были добавлены последовательно DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль, 3,5 экв.) и CDI (12 мг, 0,07 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч. Добавляли гидрохлорид 3-(дифторметил)циклобутан-1-амина (11 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали

остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 0,91$ мин; $[M+H]^+$: 340,2.

Пример 30: 1-(2-Трифторметокси-пиридин-4-илметил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

Продукт был синтезирован с использованием гидрохлорида 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин в соответствии с процедурой, описанной в примере 29. ЖХ-МС (1): $t_R = 1,06$ мин; $[M+H]^+$: 370,2.

Пример 31: (\pm)-1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-{2-метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-ил]-этил}-мочевина

В раствор гидрохлорида (\pm)-2-метокси-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)этан-1-амин (30 мг, 0.11 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0.6 мл), были добавлены последовательно DIPEA (64 мкл, 0,37 ммоль, 3,5 экв.) и CDI (18 мг, 0,11 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Добавляли гидрохлорид 3-(дифторметил)циклобутан-1-амин (17 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,00$ мин; $[M+H]^+$: 398,3.

Пример 32: (\pm)-1-{2-Метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевина

Продукт был синтезирован с использованием 3-(трифторметил)циклобутан-1-амин гидрохлорид в соответствии с процедурой, описанной в Примере 31. ЖХ-МС (1): $t_R = 1,07$ мин; $[M+H]^+$: 416,3.

Пример 33: (\pm)-1-[1-(2-Дифторметокси-пиридин-4-ил)-этил]-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевина

В раствор (\pm)-1-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)этан-1-амин (22 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) были добавлены последовательно DIPEA (43 мкл, 0,245 ммоль, 3,5 экв.) и CDI (12 мг, 0,07 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Добавляли гидрохлорид 3-(дифторметил)циклобутан-1-амин (11 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 0,93$ мин; $[M+H]^+$: 336,3.

Пример 34: (±)-1-{1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

В раствор гидрохлорида 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (126 мг, 0,64 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (2 мл) были добавлены последовательно DIPEA (0,186 мл, 1,06 ммоль, 2,0 экв.) и CDI (103 мг, 0,638 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Добавляли раствор (±)-1-(2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)этан-1-амина (125 мг, 0,531 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (1.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,12$ мин; $[M+H]^+$: 413,3.

Пример 35: 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина

В раствор гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (10 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) были добавлены последовательно NEt_3 (45 мкл, 0,32 ммоль, 4 экв.) и 4-нитрофенил (3-(трифторметил)бензил)карбамат (27 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,03$ мин; $[M+H]^+$: 285,2.

Пример 36 - Пример 42 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 35. Данные ЖХ-МС Примера 36 - Примера 42 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
36	1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина	1.02	303.2
37	1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина	1.14	353.2
38	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина	1.00	323.2
39	1-(3-Метил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина	1.10	299.2
40	1-(3-Фторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина	1.02	317.2

41	1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевина	1.07	341.2
42	1-(3-Гидрокси-3-трифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина	0.94	357.2

Пример 43: 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина

В раствор гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (30 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) были добавлены последовательно NEt_3 (45 мкл, 0,32 ммоль, 4 экв.) и 4-нитрофенил ((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)карбамат (30 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 0,98$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316,2.

Пример 44 - Пример 46 были синтезированы с использованием соответствующего производного амина или соли амина (HCl или TFA) в соответствии с процедурой, описанной в примере 43. Данные ЖХ-МС Примера 44 - Примера 46 приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (1).

№ примера	Название	t_R	$[\text{M}+\text{H}]^+$
44	1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина	0.97	334.2
45	1-[2-(2,2,2-Трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина	1.10	384.2
46	1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина	0.96	354.2

Пример 47: 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина

К охлажденному льдом раствору гидрохлорида 3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (125 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли по каплям последовательно NEt_3 (0,31 мл, 2,21 ммоль, 3 экв.) и 1-(изоцианатометил)-3-(трифторметил)бензол (156 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли

с нас. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали посредством DCM (3x). Объединенные орг. слои промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x50 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335,2.

Пример 48: 1-Бицикло[2.1.1]гекс-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина

В раствор гидрохлорида бицикло[2.1.1]hexan-1-амина (27 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (0,7 мл) были добавлены последовательно DIPEA (87 мкл, 0,5 ммоль, 2,5 экв.) и 1-(изоцианатометил)-3-(трифторметил)бензол (64 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x50 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (1): $t_R = 1,09$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,2.

Пример 49: 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина

Продукт был синтезирован с использованием гидрохлорида 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина в соответствии с процедурой, описанной в примере 48. ЖХ-МС (1): $t_R = 1,06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323,2.

Пример 50: 1-(3-(трифторметил)бензил)-3-(3-(трифторметил)циклобутил)мочевина (стереоизомер 1) и Пример 51: 1-(3-(трифторметил)бензил)-3-(3-(трифторметил)циклобутил)мочевина (стереоизомер 2)

1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевина была выделена методом 1 препаративной хиральной СФХ с получением Примера 50 (первое элюирование, $t_R = 2,9$ мин) и Примера 51 (второе элюирование, $t_R = 4,0$ мин). Пример 50 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1,07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341,2), ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.54-7.59 (m, 4 H), 6.51-6.53 (m, 2 H), 4.27 (d, $J = 6,1$ Гц, 2 H), 4.17-4.23 (m, 1 H), 2.85-3.12 (m, 1 H), 2.33-2.38 (m, 2 H), 2.18-2.24 (m, 2 H). Пример 51 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1,07$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341,2), ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.53-7.59 (m, 4 H), 6.48-6.65 (m, 1 H), 6.39-6.48 (m, 1 H), 4.28 (d, $J = 6,1$ Гц, 2 H), 3.92-4.19 (m, 1 H), 2.76-2.88 (m, 1 H), 2.35-2.42 (m, 2 H), 1.88-1.94 (m, 2 H).

Пример 52: 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевина (стереоизомер 1) и Пример 53: 1-(3-

(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевина

(стереоизомер 2)

1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевина была выделена методом 2 препаративной хиральной СФХ с получением Примера 52 (первое элюирование, $t_R = 2.1$ мин) и Пример 53 (второе элюирование, $t_R = 2,6$ мин). Пример 52 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+$: 323.2); 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.54-7.59 (m, 4 H), 6.38-6.43 (m, 2 H), 5.99 (td, $J = 57.3, 4.2$ Гц, 1 H), 4.28 (d, $J = 6.1$ Гц, 2 H), 4.05 (ч, $J = 8.4$ Гц, 1 H), 2.31-2.43 (m, 1 H), 2.23-2.28 (m, 2 H), 1.76-1.83 (m, 2 H). Пример 53 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+$: 323.2); 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.54-7.59 (m, 4 H), 6.44-6.47 (m, 2 H), 6.18 (td, $J = 57.2, 4.8$ Гц, 1 H), 4.27 (d, $J = 6.1$ Гц, 2 H), 4.18 (ч, $J = 7.9$ Гц, 1 H), 2.47-2.57 (m, 1 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.01-2.07 (m, 2 H).

Пример 54: 1-{(S)-1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина

Рацемическая 1-{1-[2-метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевина была выделена с помощью метода 3 препаративной хиральной СФХ с получением Примера 54 (первое элюирование, $t_R = 1,6$ мин) и 1-{(R)-1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевины (второе элюирование, $t_R = 2,2$ мин). Пример 54 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1.12$ мин; $[M+H]^+$: 413.3). Стереохимия в бензильном положении была назначена по аналогии с Примером 190 из РСТ/EP2021/060918, означая, что предполагалось, что более активный изомер имеет (S)-конфигурацию.

Пример 55: 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевина (стереоизомер 1) и Пример 56: 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевина (стереоизомер 2)

1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевина была выделена с помощью метода 4 препаративной хиральной СФХ с получением Примера 55 (первое элюирование, $t_R = 3.6$ мин) и Примера 56 (второе элюирование, $t_R = 4,6$ мин). Пример 55 (ЖХ-МС (1): $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+$: 354.3), 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.10-8.11 (m, 1 H), 6.96 (dd, $J = 5.3, 1.2$ Гц, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.39-6.45 (m, 2 H), 6.00 (td, $J = 57.3, 4.2$ Гц, 1 H), 4.98 (q, $J = 9.1$ Гц, 2 H), 4.20 (d, $J = 6.1$ Гц, 2 H), 4.05 (ч, $J = 8.5$ Гц, 1 H), 2.32-

2.45 (m, 1 H), 2.17-2.32 (m, 2 H), 1.77-1.83 (m, 2 H). Пример 56 (ЖХ-МС (1): $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+$: 354.2), ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 8.10-8.11 (m, 1 H), 6.97 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Гц, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.43-6.51 (m, 2 H), 6.18 (td, $J = 57.2, 4.8$ Гц, 1 H), 4.98 (q, $J = 9.1$ Гц, 2 H), 4.15-4.21 (m, 3 H), 2.53-2.59 (m, 1 H), 2.22-2.27 (m, 2 H), 1.92-2.13 (m, 2 H).

Пример 57: 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевина (стереоизомер 1) и Пример 58: 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевина (стереоизомер 2)

10 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевина была сначала выделена с помощью метода 4 препаративной хиральной СФХ с получением Фракции 1 (первое элюирование, $t_R = 1.8$ мин) и Фракции 2 (второе элюирование, $t_R = 2.9$ мин). Фракцию 1 дополнительно выделяли с помощью метода 1 препаративной хиральной СФХ с получением Примера 57 (первое элюирование, $t_R = 2,8$ мин) и Примера 58 (второе элюирование, $t_R = 3.8$ мин). Пример 57 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+$: 353.2), ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.45 (t, $J = 7.8$ Гц, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Гц, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 6.35 (d, $J = 8.0$ Гц, 1 H), 6.16 (d, $J = 8.3$ Гц, 1 H), 5.99 (td, $J = 57.3, 4.2$ Гц, 1 H), 4.76 (quint, $J = 7.1$ Гц, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 2.32-2.42 (m, 1 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Гц, 3 H). Пример 58 (ЖХ-МС (1): $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+$: 353.3), ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ : 7.45 (t, $J = 7.9$ Гц, 1 H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Гц, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 6.39 (d, $J = 8.0$ Гц, 1 H), 6.23 (d, $J = 8.0$ Гц, 1 H), 6.17 (td, $J = 57.2, 4.8$ Гц, 1 H), 4.74-4.79 (m, 1 H), 4.10-4.16 (m, 1 H), 2.48-2.53 (m, 1 H), 2.17-2.24 (m, 2 H), 1.97-2.04 (m, 2 H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Гц, 3 H).

25 Фракцию 2 дополнительно выделяли с помощью метода 6 препаративной хиральной СФХ, чтобы получить 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((R)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевину (первое элюирование стереоизомер, $t_R = 1.7$ мин) и 1-(3-(дифторметил)циклобутил)-3-((R)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевину (второе элюирование стереоизомер, $t_R = 2.3$ мин). Стереохимия в бензильном положении была назначена по аналогии с Примером 190 из РСТ/EP2021/060918, означая, что предполагалось, что более активный изомер имеет (S)-конфигурацию.

Синтез 4-нитрофенил (3-(трифторметил)бензил)карбамата

К охлажденному льдом раствору 3-(трифторметил)бензиламина (1,50 г, 8,4 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (4.31 мл, 25.2 ммоль, 3 экв.) в THF (43 мл) добавляли 4-нитрофенил хлорформиат (1,74 г, 8,4 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и EtOAc (25 мл). Слои были разделены. Водн. фазу экстрагировали посредством EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью CombiFlash (колонка: 40 г, поток: 37 мл/мин, гептан 100% - гептан + 20% EtOAc) с получением бледно-желтого твердого вещества, которое далее растирали в гептан/EtOAc 8:2 чтобы получить белое твердое вещество. ЖХ-МС (2): t_R = 1,00 мин; без ионизации.

Следующий карбамат был синтезирован с использованием соответствующего амина и в соответствии с процедурой, описанной для 4-нитрофенил (3-(трифторметил)бензил)карбамат. Данные ЖХ-МС приведены в таблице ниже. Используемые условия ЖХ-МС были ЖХ-МС (2).

Название	t _R	[M+H] ⁺
4-нитрофенил ((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)карбамат	0.97	372.15

Синтез (3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)метанамина

Стадия 1: 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид

В раствор 3-гидроксибензальдегида (3,0 г, 24.6 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (12,0 г, 36,8 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (45 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторэтиловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (4,25 мл, 29,5 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали посредством Et₂O. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, чтобы получить масло оранжевого цвета. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (3): t_R = 0.75 мин; без ионизации.

Стадия 2: (±,E)-2-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамид

Смесь из 3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида (5,01 г, 24.5 ммоль, 1 экв.), (±)-2-метил-2-пропансульфинамида (2,98 г, 24.5 ммоль, 1 экв.) и Ti(OEt)₄ (10,3

мл, 49,1 ммоль, 2 экв.) в THF (42 мл) перемешивали при КТ в течение 3 дн. Реакцию гасили с помощью нас. водн. раствора NaCl. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали с EtOAc. Фильтрат промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl, сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, DCM) с получением оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (3): t_R = 0,87 мин; [M+H]⁺: 307,98.

Стадия 3: (±)-2-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)пропан-2-сульфинамид

10 В раствор (±,E)-2-метил-N-(3-(2,2,2-трифторэтокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (6,85 г, 22,3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (78 мл) и DCM (162 мл) добавляли NaBH₄ (5,06 г, 134 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Реакцию гасили водой. Смесь экстрагировали посредством DCM. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и
15 концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (3): t_R = 0,75 мин; [M+H]⁺: 310,00.

Стадия 4: (3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)метанамин

К охлажденному льдом раствору (±)-2-метил-N-(3-(2,2,2-
20 трифторэтокси)бензил)пропан-2-сульфинамида (6.65 г, 21,5 ммоль, 1 экв.) в безводном метаноле (80 мл), 4N HCl в диоксане (10,8 мл, 43 ммоль, 2 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и затем при КТ в течение ночи. Желтую гомогенную реакционную смесь тщательно концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток
25 распределяли между DCM (150 мл) и водой (30 мл). Добавляли твердый Na₂CO₃ (11,39 г, 107 ммоль, 5 экв.). Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством DCM (50 мл). Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (3): t_R = 0,46 мин; [M+H]⁺: 206,06.

30 **Синтез 1-(3-(дифторметокси)фенил)этан-1-амин гидрохлорида**

В раствор 3-(дифторметокси)бензонитрила (1,0 г, 5.79 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл), добавляли по каплям 3,4 M метилмагния бромид в 2-метилтетрагидрофуране (5,11 мл, 17,4 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 15 °C и гасили

5 посредством MeOH (20 мл). Добавляли NaBH₄ (438 мг, 11,6 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли 2М водн. раствор HCl (30 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин. Органические растворители удаляли в вакууме. Полученный раствор распределяли между DCM (50 мл) и нас. водн. раствором NaHCO₃ (30 мл). Слои были разделены. Орг. фазу обрабатывали с помощью 1,25 М HCl в MeOH (20 мл) и концентрировали в вакууме с получением масла. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (4): t_R = 0.73 мин; [M+H]⁺: 188,34.

Синтез гидрохлорида (2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метанамина

10 *Стадия 1: (±,E)-2-метил-N-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид*

К смеси 2-(трифторметокси)пиридин-4-карбальдегида (573 мг, 3 ммоль, 1,0 экв.) и (±)-2-метилпропан-2-сульфинамида (498 мг, 3,9 ммоль, 1,3 экв.) в THF (15 мл) добавляли по каплям этоксид титана (0,68 мл, 3,3 ммоль, 1.1 экв.).
15 Раствор перемешивали при КТ в течение 17 часов. Желтый раствор разбавляли водой (20 мл) и DCM (10 мл). Полученную смесь фильтровали. Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством DCM (2 x 20 мл). Объединенные орг. фазы промывали с помощью H₂O (1 x 20 мл), нас. водн. раствора NaCl (1 x 20 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме.
20 Остаток очищали с помощью Combiflash (колонка: 40 г, поток: 40 мл/мин, гептан в гептан/EtOAc 100:30), чтобы получить белое твердое вещество. ЖХ-МС (2): t_R = 0,96 мин; [M+H]⁺: 295.18.

Стадия 2: (±)-2-метил-N-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид

25 К охлажденному льдом раствору (±,E)-2-метил-N-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамида (285 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли боргидрид натрия (55 мг, 1,45 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между водой (25 мл) и DCM (25 мл). Слои были разделены. Водн. фазу экстрагировали посредством DCM (2
30 x 25 мл). Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (2): t_R = 0,82 мин; [M+H]⁺: 297.22.

Стадия 3: гидрохлорид (2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метанамина

К охлажденному льдом раствору (\pm)-2-метил-*N*-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамида (279 мг, 0,94 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (1,2 мл, 4,71 ммоль, 5 экв.).

- 5 Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Продукт использовали в сыром виде для следующей стадии ЖХ-МС (2): $t_R = 0,40$ мин; $[M+H]^+$: 193.28.

Синтез гидрохлорида (\pm)-2-метокси-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)этан-1-амина

- 10 *Стадия 1: трет-бутил (\pm)-(2-метокси-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)этил)карбамат*

- В раствор 4-бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (571 мг, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) в дегазированном ДМСО (100 мл) были добавлены последовательно 2-
15 $\{[(\text{трет-бутокси})\text{карбонил}]\text{амино}\}$ -3-метоксипропановая кислота (749 мг, 3,25 ммоль, 1,5 экв.), трехосновный фосфат калия (1,41 г, 6,5 ммоль, 3,0 экв.), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил (59 мг, 0,217 ммоль, 0,1 экв.), NiCl₂•глим (49 мг, 0,217 ммоль, 0,1 экв.) и [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (49 мг, 0,04 ммоль, 0,02 экв.). Полученную смесь дегазировали посредством N₂ при перемешивании в течение 15 минут. Затем полученную смесь перемешивали при КТ в течение
20 ночи под синим светодиодным излучением. Добавляли воду и смесь экстрагировали посредством EtOAc (3x). Объединенные орг. слои дополнительно промывали нас. водн. раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Combiflash (колонка: 24 г, поток: 25 мл/мин, из гептана в гептан + 30% EtOAc) с
25 получением желтого масла. ЖХ-МС (2): $t_R = 0,98$ мин; $[M+H]^+$: 351.25.

Стадия 2: (\pm)-2-метокси-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)этан-1-амин гидрохлорид

- Раствор *трет*-бутил (\pm)-(2-метокси-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)этил)карбамата (600 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) в 4N HCl в диоксане (6,85 мл, 27,4
30 ммоль, 16 экв.) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, чтобы получить белое твердое вещество. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (2): $t_R = 0,56$ мин; $[M+H]^+$: 251,25.

Синтез (±)-1-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)этан-1-амина

Стадия 1: 1-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)этан-1-он

К охлажденному льдом раствору 2-(дифторметокси)пиридин-4-карбонитрила (1,50 г, 8,38 ммоль, 1,0 экв.) в THF (80 мл) добавляли по каплям 3М раствор бромид метилмагния (6,13 мл, 18.4 ммоль, 2.2 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Полученную смесь гасили с помощью 1М водн. раств. HCl (15 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с нас. водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством EtOAc (1x 30 мл). Объединенные орг. фазы промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl (1 x 20 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Combiflash (колонка: 40 г, поток: 40 мл/мин, гептан в гептан + 18% EtOAc) с получением бесцветного масла. ЖХ-МС (2): t_R = 0,78 мин; [M+H]⁺: 188,26.

15 *Стадия 2: (±)-1-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)этан-1-амин*

В раствор 1-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)этан-1-она (610 мг, 3,26 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) были последовательно добавлены ацетат аммония (5,03 г, 65,2 ммоль, 20 экв.) и цианоборгидрид натрия (410 мг, 6,52 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. 20 Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с нас. водн. раствором NaHCO₃ и DCM. Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством DCM (1x 30 мл). Объединенные орг. фазы промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl (1 x 20 мл), сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (2): t_R = 25 0,43 мин; [M+H]⁺: 189.31.

Синтез (±)-1-(2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)этан-1-амина

Стадия 1: 2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-карбонитрил

К охлажденному льдом раствору 2,2,2-трифторэтанола (1,0 мл, 13,6 ммоль, 2.2 экв.) в THF (8 мл) порциями добавляли 60 % дисперсию в минеральном масле гидроксида натрия (569 мг, 14,2 ммоль, 2,3 экв.). Полученную смесь нагревали до КТ в течение 30 мин. и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор 6-хлор-2-метилпиримидин-4-карбонитрила (1,0 г, 6,19 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл).

Полученную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно выливали в холодную воду (40 мл), и затем экстрагировали посредством EtOAc (2x 40 мл). Объединенные орг. слои промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl, сушили над Na₂SO₄,
5 фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Combiflash (колонка: 24 г, поток: 35 мл/мин, гептан в гептан + 15% ТВМЕ) с получением бледно-желтого масла. ЖХ-МС (2): $t_R = 0,86$ мин; $[M+H]^+$: 218.30.

Стадия 2: 1-(2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)этан-1-он

В раствор, охлажденный при -78 °С, 2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)
10 пиримидин-4-карбонитрила (945 мг, 4,35 ммоль, 1,0 экв.) в THF (37 мл), добавляли по каплям 3М раствор бромид метилмагния в диэтиловом эфире (9,3 мл, 27,8 ммоль, 6,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до 0 °С и медленно гасили посредством 10% водн. раств. уксусной кислоты (15 мл). Реакционную смесь разбавляли с нас.
15 водн. NaHCO₃ раств. (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством EtOAc (1x 50 мл). Объединенные орг. фазы промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl (1 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Combiflash (колонка: 40 г, поток: 40 мл/мин, гептан в гептан + 12% ТВМЕ) с получением
20 желтого твердого вещества. ЖХ-МС (2): $t_R = 0,88$ мин; $[M+H]^+$: 235.28.

Стадия 3: (±)-1-(2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)этан-1-амин

В раствор 1-(2-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)этан-1-она
25 (271 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в MeOH (31 мл), были добавлены последовательно ацетат аммония (1,66 г, 21,5 ммоль, 20 экв.) и цианоборгидрид натрия (142 мг, 2,15 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с нас. водн. раствором NaHCO₃ (40 мл) и DCM (40 мл). Слои были разделены и водн. фазу экстрагировали посредством DCM (1x 40 мл). Объединенные орг. фазы
30 промывали с помощью нас. водн. раствора NaCl (1 x 40 мл), сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge, 30x50 мм, 10 мкм, УФ/МС, основные условия). ЖХ-МС (4): $t_R = 0,74$ мин; $[M+H]^+$: 236,06.

II. Биологические анализы

A) Анализ осцилляции крыс:

Принцип анализа

Этот анализ представляет собой функциональный фенотипический анализ, предназначенный для имитации эпилептических приступов с использованием первичных культур нейронов из мозга эмбрионов крыс, которые образуют функциональную нейронную сеть, генерирующую синхронизированные колебания внутриклеточной концентрации кальция при культивировании с высокой плотностью в 384-луночной планшете. Эпилептический фенотип индуцируется инкубацией нейронов в буфере для анализа, не содержащем магния, что приводит к увеличению вероятности активации рецептора NMDA, что приводит к увеличению частоты и амплитуды внутриклеточных кальциевых колебаний. После инкубации нейронов с красителем-индикатором кальция Fluo-8 AM (Tebu-bio) колебания кальция в нейронах можно отслеживать в режиме реального времени с помощью FLIPR[®] Tetra (флуориметрический считыватель планшетов, Molecular Devices). С помощью этих записей можно количественно оценить эффект противоэпилептических лекарственных средств. Противоэпилептический эффект соединений, которые прямо или косвенно активируют каналы K_v7 , может модулировать блокатор XE-991 каналов K_v7 . Анализ проводили, как описано ранее (Pacico N, Mingorance-Le Meur A. New In Vitro Phenotypic Assay for Epilepsy: Fluorescent Measurement of Synchronized Neuronal Calcium Oscillations. PLoS ONE 9(1) 2014) с модификациями, описанными ниже.

Нейрональные культуры

Уход за животными осуществляли в соответствии со стандартными процедурами в соответствии с руководящими принципами швейцарских учреждений. Культуры диссоциированных нейронов получали из коры головного мозга эмбриональных крыс Wistar на эмбриональной стадии E18 (Charles River). Рога матки удаляли путем кесарева сечения у крыс, находящихся под глубоким наркозом (изофураном), и умерщвляли путем обезглавливания. Эмбрионы обезглавливали смыкающими щипцами. Мозги выделяли и препарировали один за другим в ледяном PBS (Life Technologies) под оптическим контролем с помощью бинокля. Мозговые оболочки, обонятельные луковицы и базальные ганглии удаляли. Полушария коры головного мозга (все

еще включая гиппокампы) разрезали на небольшие кусочки с помощью пинцета и помещали на лед в предварительно охлажденную среду Hibernate-E (Life technology). Затем полушария инкубировали в 10 мл Hibernate-E, содержащей 15 ед./мл папаина (Worthington) в течение 25 мин. при 30°C при осторожном перемешивании каждые 10 мин. Затем геномную ДНК расщепляли путем продления инкубации в течение 10 мин. при 37°C в присутствии 4 ед./мл рДНазы I (Ambion). Затем полученную суспензию центрифугировали при 800 g в течение 5 минут, а осадок клеток ресуспендировали в 2 мл Hibernate-E и осторожно диссоциировали путем пипетирования вверх и вниз 10 раз пластиковой пастеровской пипеткой, получая гомогенную клеточную суспензию. Эту суспензию сразу же фильтровали через сито для клеток 70 мкм (MACS® SmartStrainer, Miltenyi), собирали в 10 мл Hibernate-E и центрифугировали при 800 g в течение 5 мин. Осадок клеток ресуспендировали в среде Neurobasal, дополненной 2% B-27, 0,5 mM Glutamax-I, 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Life Technologies) и разбавляли до конечной концентрации 300 000 клеток/мл. За сутки до посева клеток 384-луночные планшеты покрывали 25 мкл/лунку 0,1%-ного раствора поли-L-лизина (Sigma), инкубировали в течение ночи при 37°C, дважды промывали стерильной дистиллированной водой и сушили при комнатной температуре в течение >2 ч. Нейроны высевали с плотностью 15 000 клеток/лунку по 50 мкл/лунку в 384-луночные черные планшеты с прозрачным дном (Corning) и впоследствии выдерживали в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в течение 8 - 10 дней. Через 3 и 7 дней в стерильных условиях обновляли 40% сред.

Протокол осцилляции крыс

Нейроны, посеянные в планшетах для анализа, промывали сбалансированным солевым раствором Хенкса (HBSS), не содержащим Ca²⁺ и Mg²⁺, с добавлением 20 mM HEPES (Life Technologies) и 2 mM CaCl₂ (Sigma), pH 7,4 (далее именуемый буфером для анализа) с использованием промывателя для планшетов Biotek EL406. Нейроны загружали посредством 1 мкМ Fluo-8 AM в буфере для анализа в течение 15 мин. при 37°C, 5% CO₂. Затем буфер, содержащий краситель, удаляли, планшеты для анализа промывали 3 раза буфером для анализа с использованием промывателя Biotek EL406 и оставляли для уравнивания в 50 мкл буфера для анализа при комнатной температуре в течение 25 мин. Кинетические кривые колебаний флуоресценции, полученные

один раз в секунду с помощью FLIPR[®] Tetra, отражают колебания кальция в нейронах. Запись выполняли в две фазы, разделенных 20 минутами, в результате чего было получено два набора данных: «Острый» и «20 минут». В «острой» фазе сбора флуоресценция регистрировалась в течение 500 секунд в присутствии или в отсутствие блокатора XE-991 каналов K_v7 . Испытуемые соединения добавляли через 250 с после начала сбора данных. Через 20 минут после добавления соединения снова регистрировали колебания кальция в течение 400 с, что соответствует фазе сбора данных «20 минут».

Исходные растворы испытуемых соединений готовили в концентрации 10 мМ в ДМСО (Sigma). Сначала готовили 5-кратные серийные разведения соединений в ДМСО. Затем соединения разбавляли в буфере для анализа с добавлением 0,1% бычьего сывороточного альбумина, не содержащего жирных кислот (Sigma), достигая конечных концентраций соединения от 128 пМ до 10 мкМ на нейронах. Блокатор XE-991 каналов K_v7 (Biotrend) был непосредственно разведен в буфере для анализа, содержащем 0,1% бычьего сывороточного альбумина, не содержащего жирных кислот, с получением конечной концентрации 10 мкМ в планшете для анализа.

Анализ

Данные временной последовательности были экспортированы с использованием программного обеспечения Screenworks[®] (Molecular Devices) и преобразованы с помощью программного обеспечения Orbit (Idorsia Pharmaceuticals Ltd.) в формат, совместимый с запатентованным программным обеспечением для анализа. Затем применяли фильтр верхних частот для выравнивания сигнала с помощью HTStudio (Idorsia Pharmaceuticals Ltd.), чтобы можно было рассчитать площади под кривой (AUC) для всех моментов времени и концентраций соединения. Это позволило рассчитать эффективность (IC_{50}) как в «острой» фазе, так и в фазе «20 минут» (« IC_{50} острый» и « IC_{50} 20 мин») с использованием IC50Studio (Idorsia Pharmaceuticals Ltd.) как описано ниже. Примечание: в качестве альтернативы сглаживание сигнала и расчеты IC_{50} можно выполнить с помощью коммерчески доступных программ, таких как Igor Pro[®] от Wave Metric (фильтр «движущееся окно») и Prism 7.0 от GraphPad, соответственно.

- « IC_{50} острый»: соотношение AUC флуоресценции до и после добавления соединения использовали для построения кривой зависимости

«концентрация-реакция» (ингибирование) с использованием нелинейного регрессионного анализа с подбором по 4 параметрам.

- «IC₅₀20 мин»: AUC флуоресценции, измеренная через 20 минут после добавления соединений, была использована для построения кривой зависимости «концентрация-ответ» (ингибирование) с использованием нелинейного регрессионного анализа с подбором по 4 параметрам.

Значение IC₅₀ соответствует концентрации соединения, которая ингибирует 50% нейронных колебаний в присутствии носителя (верхнее плато). Максимум ингибирования соответствует полному прекращению колебаний (нижнее плато), которое получали при добавлении 100 мкМ карбамазепина (Sigma).

Значение сдвига рассчитывали следующим образом: значение сдвига = (значение IC₅₀острый в присутствии 10 мкМ ХЕ-991 [нМ]) / (значение IC₅₀острый [нМ]). Если IC₅₀ в присутствии ХЕ-991 нельзя было рассчитать, то минимальное значение сдвига рассчитывали следующим образом: значение сдвига = (самая высокая испытанная концентрация [нМ]) / (значение IC₅₀острый [нМ]), а значение сдвига аннотировали с помощью «>».

Таблица 1. Осцилляция крыс IC₅₀s и сдвиг

№ примера	FLIPR: IC ₅₀ [нМ]		Сдвиг	№ примера	FLIPR: IC ₅₀ [нМ]		Сдвиг
	Острый	20 мин			Острый	20 мин	
1	486	855	>39	30	804	1477	4.9
2	291	466	10	31	190	763	>96
3	188	334	18	32	67	303	28
4	138	1060	25	33	946	1511	>4.9
5	296	216	8.6	34	247	291	13
6	126	271	39	35	231	717	13
7	63	100	21	36	245	344	15
8	168	331	3.9	37	26	32	32
9	766	1420	14	38	135	390	4.1
10	57	51	49	39	41	68	65
11	741	1365	10	40	149	248	29
12	154	164	>36	41	73	117	18
13	14	41	118	42	1173	1915	7.1
14	37	79	119	43	578	967	4.8
15	619	960	8.2	44	591	1350	12
16	716	848	5.6	45	131	701	6.7
17	202	239	16	46	148	257	15
18	377	1078	3.3	47	118	160	35
19	50	111	22	48	232	484	24
20	566	467	15	49	247	628	25

21	373	942	29	50	68	82	429
22	134	311	16	51	363	515	4.2
23	75	53	17	52	660	738	4.9
24	208	198	9.4	53	168	295	39
25	235	610	7.5	54	218	216	11
26	295	315	11	55	701	1163	2.4
27	1345	1727	8.4	56	123	547	32
28	117	203	47	57	146	314	13
29	367	2150	>4.6	58	51	105	236

С) Анализ $K_{V7.2/3}$ (выполненный в Чарльз-Ривер):

Клетки НЕК293 стабильно трансфицировали соответствующей кДНК(ами) ионного канала (человеческие гены $KCNQ2$ и $KCNQ3$). Клетки культивировали в модифицированной по Дульбекко среде Игла/питательной смеси F-12 (D-MEM/F-12), с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 100 ед./мл пенициллина G натрия, 100 мкг/мл сульфата стрептомицина и селективных антибиотиков. Процедура теста FLIPR: для анализа FLIPR клетки высевали в 384-луночные планшеты для микротитрования с черным прозрачным дном (многолуночный планшет для культивирования клеток BD Bioscoat Poly-D-Lysine) при 15 000 – 30 000 клеток на лунку. Клетки инкубировали при 37 °C в течение ночи или до тех пор, пока клетки не достигали достаточной плотности в лунках (близко к сливающемуся монослою) для использования в анализах флуоресценции. Изменения флуоресценции, вызванные применением агониста, регистрировали с помощью FLIPR® Tetra и отображали с помощью программного обеспечения Screenworks® 4.2 (Molecular Devices). Анализы проводили с помощью набора для анализа калия FLIPR (Molecular Devices) в соответствии с инструкциями производителя. Нанесение красителя: среду для выращивания удаляли и заменяли 20 мкл буфера для нанесения красителя на 60 минут при комнатной температуре. Запись FLIPR (режим агониста): готовили маточные растворы испытуемых соединений в концентрации 33,3 мМ в ДМСО. В каждую лунку добавляли по 5 мкл 5-кратно концентрированных растворов испытуемого соединения, лекарственной основы или контрольного соединения, приготовленных в буфере для стимуляции (буфер без K^+ с 5 мМ Tl^+), и продолжали запись флуоресценции в течение 5 мин. Агонистический эффект (EC_{50} и % эффекта) испытуемых или контрольных соединений на каналы K_{V7} определяли следующим образом: исходные данные экспортировали с

использованием программного обеспечения Screenworks® 4.2 а следы флуоресценции анализировали с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA). Ответные реакции испытуемых соединений выражали в % от максимального отклика контрольного соединения флупиртина (Sigma-Aldrich), которое тестировали в диапазоне концентраций от 0,03 до 100 мкМ. Данные концентрации-реакция были приспособлены к уравнению Хилла. Нелинейная аппроксимация по методу наименьших квадратов была сделана с использованием простой модели связывания. При необходимости подгонки взвешивали по стандартному отклонению. Никаких предположений о подгоночных параметрах не делали; параметры подгонки определяли алгоритмом.

Таблица 2. Активация Kv7.2/7.3

№ примера	FLIPR: EC ₅₀ (нМ)	№ примера	FLIPR: EC ₅₀ (нМ)
24	143	47	59
37	30	53	82

III. Фармакологические эксперименты

15 Состав и введение

Соединения готовили в смеси 10 % полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) / 90 % водного раствора 0,5 % метилцеллюлозы (МС 0,5 %). Сначала лекарственные средства растворяют в PEG 400, а затем суспендируют в 0,5% МС для перорального введения через зонд при X мг/5 мл/кг (X см. таблицу).

20 Аудиогенная чувствительная к судорогам мышинная модель генерализованных судорожных приступов

1. Процедура: после двух дней акклиматизации у малых самцов мышей DBA/2J (возраст 22-24 дня; Janvier Labs, Франция) индуцируют слуховые приступы. Каждую мышь помещают индивидуально в экспозиционную камеру, полусферический купол из акрилового стекла (диаметр: 50 см) внутри звукопоглощающей коробки. Звукопоглощающая коробка оснащена двумя светильниками и системой камер (Fire-I от Unibrain) для наблюдения и записи поведенческих приступов. После 60-секундного привыкания из динамика, расположенного вверху по центру купола, воспроизводят стимул — тон смешанной частоты 15-20 кГц при 110 дБ (SASLab Lite, Avisoft Bioacoustics).
30 Стимул применяют в течение максимум 60 секунд или до тех пор, пока мышь не

продемонстрирует тоническое разгибание задних конечностей. Приступы классифицируются следующим образом: стадия 0, нормальное поведение; 1 стадия, дикий бег; 2 стадия, генерализованный клонус; 3 стадия, тоническое разгибание задних конечностей.

- 5 2. Тестирование соединений: Острые эффекты соединений на аудиогенные генерализованные судорожные припадки оценивают в независимых группах из 8-10 мышей, распределенных случайным образом. После перорального введения соединения или лекарственной основы оценивают максимальную стадию приступа во время звукового воздействия. Соединения вводят за 1 час до
10 воздействия раздражителя. Каждая мышь подвергается звуковому раздражителю только один раз и затем подвергается эвтаназии путем вдыхания CO₂.

Таблица 3. Эффективность в мышинной модели AGS

№ примера	Состав	Доза и введение	Время введения вещества	Стадия приступа [% по сравнению с лекарственной основой]
23	90%МС 0,5% + 10%PEG400	30 мг/кг по	1 ч.	-85
24	90%МС 0,5% + 10%PEG400	30 мг/кг по	1 ч.	-100
37	90%МС 0,5% + 10%PEG400	15 мг/кг по	1 ч.	-100
47	90%МС 0,5% + 10%PEG400	10 мг/кг по	1 ч.	-92
53	90%МС 0,5% + 10%PEG400	10 мг/кг по	1 ч.	-78

Модель крысы с киндлингом миндалевидного тела:

- 15 1. Процедура: Взрослым самцам крыс Wistar (Harlan Laboratories, Нидерланды или Charles Rivers, Германия; масса тела 300-350 г) стереотаксически имплантировали скрученный биполярный электрод из нержавеющей стали с пластиковым покрытием (MS333-2-BIU 10 мм, Plastics One) в правую базолатеральную миндалину под изофлюрановой анестезией. Для
20 размещения электрода в черепе были сделаны трепанации, и электрод был опущен в правую базолатеральную миндалину (от брегмы: переднезадняя (AP): -2.5 мм, медиолатеральная (ML): -3,5 мм, дорсо-вентральная (DV): -8.6 мм; $\alpha=10^\circ$) и прикрепили к черепу с помощью винтов и стоматологического акрилата. После одной недели восстановления их ежедневно брали на руки и в
25 течение одной недели приучали к установке для разжигания. Процедура

киндлинга: для сеанса киндлинга каждую крысу по отдельности помещали в гладкую акриловую пластиковую чашу с круглым дном (Ø 36 см, высота 36 см, система клеток BASi, реагирующая на движение), а ее внутричерепной имплантированный электрод подключали к стимулятору (STG4008, Multichannel Systems GmbH) и the recording devices (PowerLab 8/35, ADInstruments Ltd) через кабель (335-340/3 (C), Plastics One). Для процедуры киндлинга каждую крысу один раз в день подвергали электрической стимуляции, наблюдали поведенческие симптомы спровоцированного приступа и классифицировали их в соответствии с модифицированной шкалой Расина (стадия 0, замирание, 5 10 отряхивание мокрой собаки, нормальное поведение; стадия 1, лицевые подергивания: носа, губ, глаз; стадия 2, жевание, кивание головой; стадия 3, клонус передних конечностей; стадия 4, вставание, падение на передние конечности; стадия 5, вставание, падение на бок или спину, перекатывание). Электрический стимул состоит из 1-секундной последовательности 15 прямоугольных двухфазных импульсов с частотой 50 Гц и длительностью 1 мс при силе тока 400 мкА (надпороговая интенсивность). Стимул применяли ежедневно до тех пор, пока каждая крыса не достигала полного киндлинга, т.е. у нее не проявлялись приступы 4-й и 5-й степени тяжести при электростимуляции в течение не менее десяти последовательных киндлинг-сеансов. Оценка и анализ 20 данных. Продолжительность электроэнцефалографических приступов (после разряда, AD) регистрировали с помощью программного обеспечения LabChart7 Pro (ADInstruments Ltd). Одновременно были записаны видеоролики для оценки стадии приступа (СП).

2. Тестирование соединений: Острые эффекты лекарственного средства 25 оценивали в группах из 6-8 полностью возбудимых крыс в рандомизированном перекрестном исследовании с 48-часовым интервалом между применением лекарственного средства и лекарственной основы. После перорального введения лекарственного средства или лекарственной основы, тестирование лекарственного средства включало определение порога постразряда 30 (минимальная интенсивность стимуляции, необходимая для возникновения постразряда (электроэнцефалографически измеренная гиперсинхронная активность нейронов с амплитудой, в 2 раза превышающей базовую амплитуду, и частотой ≥ 1 Гц) продолжительностью не менее 3 секунд) и отслеживание электроэнцефалографических и поведенческих коррелятов вызванного приступа

при АДТ (порог постразряда), включая продолжительность АД и СП, экспериментатором, слепым к назначенному лечению.

Таблица 4. Эффективность в модели киндинга крыс

№ примера	Состав	Доза и введение	Время введения вещества	Стадия приступа [% по сравнению с лекарственной основой]	Продолжительность АД [% по сравнению с лекарственной основой]
47	90% МС 0,5% + 10% PEG400	10 мг/кг по	1 ч.	-70	-85
53	90% МС 0,5% + 10% PEG400	30 мг/кг по	1 ч.	-81	-93

L представляет собой прямую связь, циклопроп-1,1-диил, $-\text{CHR}^{\text{L}}-\text{O}-^*$, $-\text{O}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-^*$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-^*$, $-\text{O}-$, или $-(\text{SO}_2)-$; где **R^L** представляет собой водород, (C₁₋₄)алкил, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, или $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2-$; где звездочками указана связь, которая связана с ароматическим атомом углерода;

5 **R³** представляет собой водород или фтор;

• **R⁴** представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил;

R⁵ представляет собой водород, фтор, или гидроксид; и

R⁶ представляет собой фтор или (C₁)фторалкил; или

10 • **R⁴** и **R⁵** вместе представляют собой мостик, выбранный из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

R⁶ представляет собой водород, фтор, (C₁)фторалкил, или (C₁₋₄)алкил; или его соль.

2. Соединение по п. 1, где

15 **X¹** представляет собой CR^{X1} ; где **R^{X1}** представляет собой водород или галоген;

X² представляет собой азот или CH ;

X³ представляет собой азот или CH ;

R¹ представляет собой водород;

20 **R^{X4}** представляет собой водород, галоген, или (C₁₋₄)алкил;

R^{2A} представляет собой водород; (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)фторалкил; (C₁₋₄)гидроксиалкил или (C₁₋₄)алкокси-(C₁₋₂)алкил;

R^{2B} представляет собой водород;

25 **L** представляет собой прямую связь, $-\text{CH}_2-\text{O}-^*$, или $-\text{O}-$; где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода;

R³ представляет собой водород или фтор;

• **R⁴** представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил;

R⁵ представляет собой водород, фтор, или гидроксид и

R⁶ представляет собой фтор или (C₁)фторалкил или

30 • **R⁴** и **R⁵** вместе представляют собой мостик, выбранный из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

R⁶ представляет собой водород, фтор, (C₁)фторалкил, или (C₁₋₄)алкил; или его соль.

3. Соединение по одному из пп. 1 или 2, где R^{2A} представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) фторалкил, (C_{1-4}) гидроксиалкил, или метоксиметил; и R^{2B} представляет собой водород; или его соль.

5

4. Соединение по одному из пп. 1 - 3, где L представляет собой прямую связь, или его соль.

10

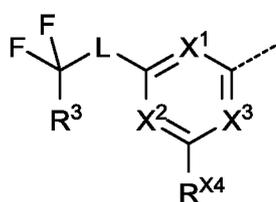
5. Соединение по одному из пп. 1 - 4, где R^3 представляет собой фтор, или его соль.

6. Соединение по одному из пп. 1 - 5, где R^{X4} представляет собой водород, или его соль.

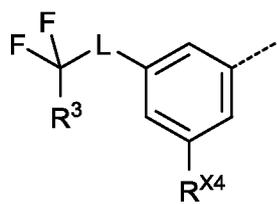
15

7. Соединение по одному из пп. 1 - 6, где каждый из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой CH , или его соль.

8. Соединение по одному из пп. 1 - 3, где фрагмент

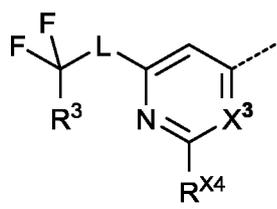


представляет собой:



20

• где R^{X4} представляет собой водород или галоген; R^3 представляет собой водород или фтор; и L представляет собой прямую связь, $-CH_2-O-*$, или $-O-$; где звездочка указывает на связь, которая связана с ароматическим атомом углерода; или



•

При этом X^3 представляет собой азот или CH ; R^{X4} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; R^3 представляет собой водород или фтор; и L представляет собой $-CH_2-O-*$, или $-O-$; где звездочка указывает на связь, которая
5 связана с ароматическим атомом углерода, или его соль.

9. Соединение по одному из пп. 1 - 8, где R^4 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород или фтор; и R^6 представляет собой фтор, дифторметил или трифторметил, или его соль.

10

10. Соединение по одному из пп. 1 - 8, где R^4 и R^5 вместе представляют собой мостик $-CH_2-$; и R^6 представляет собой водород, фтор, дифторметил или трифторметил, или его соль.

15 11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей в себя:

1-(3,3-Дифтор-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;

1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину;

1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-
мочевину;

20 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-
мочевину;

1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметил-фенил)-
этил]-мочевину;

1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-мочевину;

25 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-
мочевину;

1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[1-(3-трифторметокси-фенил)-этил]-
мочевину;

30 1-[2,2-Дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-3-(3-гидрокси-3-
трифторметил-циклобутил)-мочевину;

- 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[1-(3-дифторметокси-фенил)-этил]-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-гидрокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину;
- 5 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2,2-дифтор-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-метокси-1-(3-трифторметил-фенил)-этил]-мочевину;
- 10 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(2-фтор-3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензил]-мочевину;
- 15 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[3-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензил]-мочевину;
- 1-[3-(2,2,2-Трифтор-этокси)-бензил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 20 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметокси-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 25 1-(3-Трифторметокси-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевину;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметокси-бензил)-мочевину;
- 30 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(2-трифторметокси-пиридин-4-илметил)-мочевину;

- 1-(2-Трифторметокси-пиридин-4-илметил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-{2-метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-ил]-этил}-мочевину;
- 5 1-{2-Метокси-1-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевину;
- 1-[1-(2-Дифторметокси-пиридин-4-ил)-этил]-3-(3-дифторметил-циклобутил)-мочевину;
- 10 1-{1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 15 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Метил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Фторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3-Трифторметил-бензил)-3-(3-трифторметил-циклобутил)-мочевину;
- 20 1-(3-Гидрокси-3-трифторметил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-Бицикло[1.1.1]пент-1-ил-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевину;
- 1-(3-Фтор-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевину;
- 25 1-[2-(2,2,2-Трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;
- 1-(3-Дифторметил-циклобутил)-3-[2-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиридин-4-илметил]-мочевину;
- 30 1-(3-Дифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-Бицикло[2.1.1]гекс-1-ил-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;
- 1-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)-3-(3-трифторметил-бензил)-мочевину;

1-(3-(трифторметил)бензил)-3-((1s,3s)-3-(трифторметил)циклобутил)мочевину;

1-(3-(трифторметил)бензил)-3-((1r,3r)-3-(трифторметил)циклобутил)мочевину;

5 1-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевину;

1-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-(3-(трифторметил)бензил)мочевину;

10 1-{(S)-1-[2-Метил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-пиримидин-4-ил]-этил}-3-(3-трифторметил-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-мочевину;

1-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевину;

1-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)метил)мочевину;

15 1-((1s,3R)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевину; и

1-((1r,3S)-3-(дифторметил)циклобутил)-3-((S)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)мочевину;

или его соль.

20

12. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного начала соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно терапевтически инертное вспомогательное вещество.

25

13. Соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

30

14. Соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в предупреждении или лечении заболевания, выбранного из эпилепсии, миокимии, шума в ушах, нарушений слуха, нейропатической и воспалительной боли, психических расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, неврологических расстройств и заболеваний, поражающих гладкие мышцы.

15. Применение соединения по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из эпилепсии, миокимии, шума в ушах, нарушений слуха, нейропатической и воспалительной боли, психических расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, неврологических расстройств и заболеваний, поражающих гладкие мышцы.