

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044113**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле

(48) Дата публикации исправления
2023.11.22, Бюллетень №11'2023

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.24

(21) Номер заявки
202191177

(22) Дата подачи заявки
2019.10.31

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(54) 2-АМИНО-N-ГЕТЕРОАРИЛНИКОТИНАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Na_v1.8

(31) 62/754,742

(32) 2018.11.02

(33) US

(43) 2021.07.28

(86) PCT/US2019/058999

(87) WO 2020/092667 2020.05.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Арасаппан Ашок, Белл Айан М.,
Бреслин Майкл Дж., Бунгард
Кристофер Джеймс, Берги
Кристофер С., Чобаниан Гарри Р.,
Кокс Джейсон М., Гуадин Деодиал
Гай, Джонс Кристен Л. Дж., Лейтон
Марк Э., Лю Хун, Лю Цзянь, Перкинс
Джеймс Дж., Стачел Шон Дж., Суен-
Лай Линда М., Ву Чжэ, Джинетти
Энтони Т. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) MIYAZAKI ET AL.: "Discovery of novel 4-phenyl-2-(pyrrolidinyl)nicotinamide derivatives as potent

Nav1.1 activators", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 29, 23 January 2019 (2019-01-23), pages 815-820, XP002797001, examples 4, 6; tables 1-5

WO-A1-2018050677

WO-A1-2016016316

US-A1-2007249579

BASHFORD K. E. ET AL.: "THE BOHLMANN-RAHTZ ROUTE TO FUNCTIONALISED PYRIDINE SCAFFOLDS AND THEIR USE IN LIBRARY SYNTHESIS", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER LTD, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 8, 2003, pages 1627-1629, XP009054024, ISSN: 0040-4039, DOI:10.1016/S0040-4039(03)00034-0, page 1628

WO-A1-2016039448

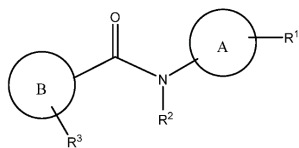
SUN SHAOYI ET AL.: "The discovery of benzenesulfonamide-based potent and selective inhibitors of voltage-gated sodium channel Nav1.7", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 24, no. 18, 14 August 2014 (2014-08-14), pages 4397-4401, XP029053344, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2014.08.017, the whole document

KERS INGER ET AL.: "Structure and activity relationship in the (S)-N-chroman-3-ylcarboxamide series of voltage-gated sodium channel blockers", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 17, 7 July 2012 (2012-07-07), pages 5618-5624, XP028934606, ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2012.06.105, the whole document

WO-A1-2009049183

(57) Новые соединения структурной формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности канала Na_v1.8 и могут применяться в лечении, профилактике, управлении, облегчении, контроле или подавлении заболеваний, опосредованных активностью канала Na_v1.8. Соединения настоящего изобретения могут быть полезны в лечении, профилактике или управлении болевыми расстройствами, кашлевыми расстройствами, острыми зудящими расстройствами и хроническими зудящими расстройствами.

B9**044113****044113****B9**



044113 B9

044113 B9

Уровень техники

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

Потенциалзависимые натриевые каналы являются мультимерными комплексами, охарактеризованными одной α -субъединицей, которая образует ионопроводящую водную пору, и по меньшей мере одной β -субъединицей, которая модифицирует кинетику и потенциалозависимость воротного механизма ионных каналов. Девять разных α -субъединиц было идентифицировано и охарактеризовано в потенциалзависимых натриевых каналах млекопитающих, включая $Na_v1.8$, также известные как SNS, PN3 или $Na_v1.8$ (Goldin et al., *Neuron.* 2000 Nov; 28 (2):365-8).

Экспрессия натриевых каналов может быть тканеспецифической. Потенциалзависимые натриевые ионные каналы $Na_v1.8$ экспрессируются в первую очередь в сенсорных нейронах, которые отвечают за передачу информации с периферической (например, кожи, мышц и суставов) в центральную нервную систему через спинной мозг. Натриевые каналы являются неотъемлемой частью этого процесса, поскольку активность натриевых каналов необходима для иницирования и распространения потенциалов действия, вызванных вредными стимулами (термическими, механическими и химическими), активирующими периферические ноцицепторы (Catterall et al., *Nat Chem Biol.* 2017 Apr 13; 13(5):455-463). Повышение уровня белка VGSC на поверхности клетки или изменение активности каналов VGSC может приводить к болезненным состояниям, таким как мигрень, нейродегенерация после ишемии, эпилепсия и состояния хронической невропатической и воспалительной боли. Усиление функциональных мутаций в $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ и $Na_v1.9$ проявляются в различных болевых синдромах, когда пациенты испытывают спонтанную боль без внешнего стимула (Bennett et al., *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):587-99; Huang et al., *J Neurosci.* 2013 Aug 28;33(35): 14087-97; Kist et al., *PLoS One.* 2016 Sep 6; 11(9):e0161789; Emery et al., *J Neurosci.* 2015 May 20; 35(20):7674-81; и Schreiber et al., *World J Diabetes.* 2015 Apr 15; 6(3):432-44).

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

Большие части потенциалзависимых натриевых ионных каналов охраняются среди различных подтипов, поэтому существует вероятность возникновения серьезных побочных эффектов при использовании терапевтических агентов, которые не демонстрируют селективность к подтипу. Следовательно, терапевтические агенты, подходящие для лечения расстройств ноцицепции, кашля или зуда, требуют специфичности их действия, например, различия между действием на натриевые ионные каналы $Na_v1.5$, которые, как считается, важны для регуляции сердечной функции, и действием на натриевые ионные каналы $Na_v1.8$, которые считаются центральными в воспалительной ноцицепции или зуде и расстройствах, возникающих из-за дисфункциональных и/или активированных натриевых ионных каналов $Na_v1.8$.

Соответственно, считается, что ингибиторы активности потенциалзависимого ионного канала натрия $Na_v1.8$ могут быть полезны для лечения или предотвращения заболеваний, расстройств и состояний, вовлекающих рецепторы $Na_v1.8$ и/или возникающих конкретно при дисфункции потенциалзависимых натриевых ионных каналов $Na_v1.8$ (Han et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 May; 85(5):499-505), включая, помимо прочего, мигрень, нейродегенерацию после ишемии, эпилепсию, воспалительную боль, спонтанную боль, острую боль, предоперационную боль, периоперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, хронический зуд и зудящие расстройства.

Остается потребность в сильнодействующих ингибиторах активности ионных каналов $Na_v1.8$ с селективной активностью в отношении ионных каналов $Na_v1.8$. В результате соединения по настоящему изобретению полезны для лечения и профилактики заболеваний, нарушений и состояний, включающих рецепторы $Na_v1.8$ и потенциалзависимые натриевые ионные каналы $Nav1.8$.

Роль $Na_v1.8$ натриевых ионных каналов обсуждается в: Bennett et al., *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2001, 12(2):447-459; Meissner et al., *Br J Sports Med.* 2018 May; 52(10):642-650; Legroux-Crespel et al., *Neurology.* 2016 Feb 2;86(5):473-83 и Flaxman et al., *Lancet*, 380:2163-2196 (2012).

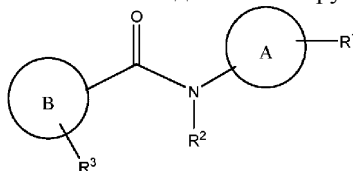
Соединения, применимые для лечения состояний, связанных с натриевыми ионными каналами

Na_v1.8, обсуждаются в: ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650; BJP 2015, 172, 2654; PNAS 2007, 104, 8520; J. Med. Chem. 2008, 51, 407; JPET 2008, 324, 1204; и Neuropharmacology 2010, 59, 201.

Na_v1.8 соединения также описаны в: WO 2009/049180, WO 2009/049181, WO 2009/049183, WO 2014/120808; WO 2014/120815; WO 2014/120820; WO 2015/010065 и WO 2015/089361; WO 2017/209322; US 8519137; US 9051270; US 9108903; US 9163042 и US 9783501.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям структурной формулы I



I

и их фармацевтически приемлемым солям. Соединения структурной формулы I и их варианты осуществления являются ингибиторами активности натриевых ионных каналов Na_v1.8 (или ингибиторами Na_v1.8) и могут применяться при лечении и профилактике заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных активностью натриевого ионного канала Na_v1.8, таких как ноцицепция, остеоартрит, периферическая невропатия, наследственная эритромеалгия, рассеянный склероз, астма, зуд, атопия, аллергический или контактный дерматит, почечная недостаточность, холестаза, зуд, острый зуд, хронический зуд, мигрень, нейродегенерация после ишемии, эпилепсия, боль, воспалительная боль, спонтанная боль, острая боль, острая боль из-за переломов, поражение опорно-двигательного аппарата, панкреатит и почечная колика, периоперационная боль, послеоперационная боль, невропатическая боль, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, диабетическая невропатия, хроническая боль в пояснице, фантомная боль в конечностях, радикулит, боль, вызванная ожогом 2° или 3°, неврит зрительного нерва, боль в результате рака и химиотерапии, хроническая тазовая боль, болевые синдромы и сложные регионарные болевые синдромы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, состоянием, заболеванием или расстройством является болевое расстройство, острое болевое расстройство или хроническое болевое расстройство. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, состоянием, заболеванием или расстройством является острое болевое расстройство.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

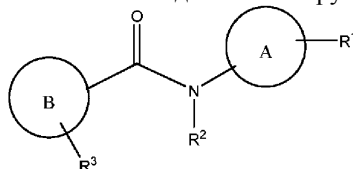
Настоящее изобретение также относится к способам лечения, управления, профилактики, облегчения, облегчения, подавления или контроля расстройств, заболеваний и состояний, которые могут реагировать на ингибирование активности натриевого ионного канала Na_v1.8 у субъекта, нуждающегося в этом, через введение соединений и фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства, полезного при лечении заболеваний, расстройств и состояний, которые могут реагировать на ингибирование активности натриевого ионного канала Na_v1.8.

Настоящее изобретение также относится к лечению или профилактике этих заболеваний, нарушений и состояний путем введения соединений по настоящему изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого агента, который может быть полезен для лечения заболевания, расстройства и состояния. Изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям структурной формулы I



I

и их фармацевтически приемлемым солям, где

A является гетероариллом или гетероариллом, сконденсированным с насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N(R^h)_q, где каждый гетероарил, 5-членное кольцо и 6-членное кольцо не замещено или замещено от одного до пяти заместителями, выбранными из R^a;

B является гетероариллом, где гетероарил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

(1) водорода,

- (2) $-\text{SO}_3\text{H}$,
- (3) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
- (4) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- (5) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- (6) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$,
- (7) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- (8) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- (9) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- (10) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- (11) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{-арила}$,
- (12) $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{-гетероарила}$,
- (13) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- (14) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкенила}$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- (16) $-\text{SO}_2\text{C}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- (17) $-\text{SO}_2\text{арила}$,
- (18) $-\text{SO}_2\text{гетероарила}$,
- (19) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^j$,
- (20) $-\text{SR}^j$,
- (21) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
- (22) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- (23) $-\text{CO}_2\text{H}$,
- (24) $-\text{CO}_2\text{R}^j$,
- (25) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- (26) $-\text{CN}$,
- (27) CF_3 ,
- (28) галогена,
- (29) $-\text{OH}$,
- (30) $-\text{OC}_{1-6}\text{алкила}$,
- (31) $-\text{OC}_{2-6}\text{алкенила}$,
- (32) $-\text{OC}_{3-6}\text{циклоалкила}$,
- (33) $-\text{OC}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- (34) $-\text{O-арила}$,
- (35) $-\text{O-гетероарила}$,
- (36) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^j$,
- (37) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- (38) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (39) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$,
- (40) $-\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$,
- (41) $-\text{C}_{1-6}\text{циклоалкила}$,
- (42) $-\text{C}_{2-6}\text{циклогетероалкила}$,
- (43) арила,
- (44) гетероарила,
- (45) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$,
- (46) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$,
- (47) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- (48) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$,
- (49) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (50) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$,
- (51) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}((\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2)$,
- (52) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$,
- (53) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{S}((\text{O})_m\text{N}(\text{R}^j)_2)$, и
- (54) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^j$,

где каждый CH_2 , алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^d ;

R^2 выбирают из группы, состоящей из: 1) водорода и 2) $-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$;

R^3 выбирают из группы, состоящей из:

1) моноциклического, бициклического или спироциклического C_{3-12} циклоалкильного кольца и

2) моноциклического, бициклического или спироциклического C_{2-12} циклогетероалкильного кольца,

где циклогетероалкил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из $\text{N}(\text{R}^m)$, O и S, где каждое циклоалкильное кольцо и каждое циклогетероалкильное кольцо может быть сконденсировано с арилом или гетероарилем и где каждый циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или

замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c ;
каждый R^a выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-C_{1-6}$ алкила,
- (2) $-OC_{1-6}$ алкила,
- (3) галогена,
- (4) $-OH$,
- (5) оксо,
- (6) $-CN$,
- (7) $-C_{3-6}$ циклоалкила и
- (8) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

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

- (1) $-CF_3$,
- (2) $-CF_2CF_3$ -,
- (3) $-CHF_2$,
- (4) $-OCHF_2$,
- (5) $-OCH_2CF_3$,
- (6) $-OCF_3$,
- (7) CN ,
- (8) галогена,
- (9) $-Si(C_{1-6}$ алкила) $_3$,
- (10) $-C_{1-6}$ алкил- $O-R^k$,
- (11) $-C_{1-6}$ алкила,
- (12) $-C_{2-6}$ алкенила,
- (13) $-C_{2-6}$ алкинила,
- (14) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (15) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (16) арила,
- (17) гетероарила,
- (18) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (19) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (20) $-C_{1-6}$ алкиларила,
- (21) $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,
- (22) $-C_{2-6}$ алкенил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (23) $-C_{2-6}$ алкенил- $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (24) $-C_{2-6}$ алкениларила,
- (25) $-C_{2-6}$ алкенилгетероарила,
- (26) $-C_{2-6}$ алкинил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (27) $-C_{2-6}$ алкинилциклогетероалкила,
- (28) $-C_{2-6}$ алкиниларила,
- (29) $-C_{2-6}$ алкинилгетероарила,
- (30) NO_2 ,
- (31) $-OH$,
- (32) $-(CH_2)_p-OC_{1-6}$ алкила,
- (33) $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкенила,
- (34) $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкинила,
- (35) $-(CH_2)_p-OC_{3-6}$ циклоалкила,
- (36) $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ гетероциклоалкила,
- (37) $-(CH_2)_p-O$ -арила,
- (38) $-(CH_2)_p-O$ -гетероарила,
- (39) $-OC_{1-6}$ алкил- $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (40) $-OC_{1-6}$ алкил- $-C_{2-6}$ гетероциклоалкила,
- (41) $-OC_{1-6}$ алкиларила,
- (42) $-OC_{1-6}$ алкилгетероарила,
- (55) $-S(O)_mR^k$,
- (43) $-C_{1-6}$ алкил- $-S(O)_mR^k$,
- (44) $-C(O)R^k$,
- (45) $-N(R^l)_2$ и
- (46) $-NR^lR^k$,

где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f ;
каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из:

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

где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g ; R^d независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) галогена,
- (3) OH ,
- (4) оксо,
- (5) $-\text{C}_{1-6}$ алкила,
- (6) $-\text{OC}_{1-6}$ алкила,
- (7) NH_2 ,
- (8) $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкила) и
- (9) $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R^e независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ алкила и
- (3) C_{2-6} алкенила;

каждый R^f выбирают из группы, состоящей из:

- (1) галогена, F
- (2) $-C_{1-6}$ алкила,
- (3) $-OH$,
- (4) $-OC_{1-6}$ алкила,
- (5) $-OC_{3-6}$ циклоалкила,
- (6) $-OC_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (7) CN ,
- (8) $-NH_2$,
- (9) $-NH(C_{1-6}$ алкила),
- (10) $-NH(C_{3-6}$ циклоалкила),
- (11) $-NH(C_{2-6}$ циклогетероалкила),
- (12) $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$,
- (13) $-N(C_{3-6}$ циклоалкила) $_2$ и
- (14) $-N(C_{2-6}$ циклогетероалкила) $_2$,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галоген, циано и $-S(O)_2CH_3$;

каждый R^g выбирают из группы, состоящей из:

- (1) галогена,
- (2) C_{1-6} алкила,
- (3) $-OH$,
- (4) $-OC_{1-6}$ алкила,
- (5) $-S(O)_m-C_{1-6}$ алкила,
- (6) $-CN$,
- (7) $-CF_3$,
- (8) $-OCHF_2$ и
- (9) $-OCF_3$,

где каждый алкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из

$-OH$, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

каждый R^h независимо выбирают из группы, состоящей из:

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

каждый R^i независимо выбирают из группы, состоящей из:

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

каждый R^j выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-C_{1-6}$ алкила,
- (2) $-C_{2-6}$ алкенила,
- (3) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (4) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (5) арила и
- (6) гетероарила,

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из: $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{3-6}$ циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

каждый R^k выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-C_{1-6}$ алкила,
- (2) $-C_{2-6}$ алкенила,
- (3) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (4) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (5) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,
- (6) арила и
- (7) гетероарила,

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{3-6}$ циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

каждый R^l выбирают из группы, состоящей из:

- (1) $-C_{1-6}$ алкила,
- (2) $-C_{2-6}$ алкенила,
- (3) $-C_{3-6}$ циклоалкила,
- (4) $-C_{2-6}$ циклогетероалкила,

(5) арила и

(6) гетероарила,

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из: $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила, $-OC_{3-6}$ циклоалкила, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

каждый R^m независимо выбирают из группы, состоящей из:

(1) водорода и

(2) $-C_{1-6}$ алкила;

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2;

каждый p независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый q независимо равен 0 или 1 и

каждый g независимо равен 0 или 1.

Изобретение имеет множество вариантов осуществления, которые кратко описаны ниже. Изобретение включает показанные соединения, а также индивидуальные диастереоизомеры, энантиомеры и эпимеры соединений и смеси диастереоизомеров и/или их энантиомеров, включая рацемические смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, А является гетероарилом или гетероарилом, конденсированным с насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_q$, где каждый гетероарил, 5-членное кольцо и 6-членное кольцо не замещено или замещено от одного до пяти заместителями, выбранными из R^a . В одном классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения А является гетероарилом или гетероарилом, конденсированным с насыщенным или ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, содержащим 0-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и $N(R^h)_q$, где каждый гетероарил, 5-членное кольцо и 6-членное кольцо не замещено или замещено от одного до четырех заместителями, выбранными из R^a . В одном классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен.

В другом варианте осуществления, А является гетероарилом, где гетероарил не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^a . В одном классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен.

В другом варианте осуществления А выбирают из группы, состоящей из пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, индазола, имидазо[1,2-а]пиридина, 1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина, пирроло[3,2-с]пиридина, пирроло[2,3-б]пиридина, бензимидазола, имидазола, пиразола, тиофена, фурана, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, оксазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,1-диоксида 4Н-пиридо[2,3-е][1,2,4]тиадиазина, 1,1-диоксида 2Н-пиридо[2,3-е][1,2]тиадиазина, 1,1-диоксид 2,3-дигидроизотиазола[4,5-б]пиридина и 1,1-диоксида 3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-е][1,2]тиадиазина, где А не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^a . В одном классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А замещен одним заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен заместителем, выбранным из R^a . В другом классе этого варианта осуществления А не замещен.

В другом варианте осуществления А выбирают из группы, состоящей из пиридина, пиримидина,

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 является моноциклическим, бициклическим или спироциклическим C_{2-12} циклогетероалкильным кольцом, где циклогетероалкил содержит азот и 0-3 гетероатома, независимо выбранных из $N(R^m)$, O и S, где каждый циклогетероалкил может быть конденсирован с арилом или гетероарилом, и где каждый циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c . В одном классе этого варианта осуществления R^3 является моноциклическим, бициклическим или спироциклическим C_{2-10} циклогетероалкильным кольцом, где циклогетероалкил содержит азот и 0-3 гетероатома, независимо выбранных из $N(R^m)$, O и S, где каждый циклогетероалкил может быть конденсирован с арилом или гетероарилом, и где каждый циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления R^3 является моноциклическим, бициклическим или спироциклическим C_{2-12} циклогетероалкильным кольцом, где циклогетероалкил содержит азот и 0-3 гетероатома, независимо выбранных из NH, O и S, где каждый циклогетероалкил может быть конденсирован с арилом или гетероарилом, и где каждый циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления циклогетероалкил содержит азот и 0-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В другом классе этого варианта осуществления каждый циклогетероалкил может быть конденсирован с фенилом или тиеном. В другом классе этого варианта осуществления каждый циклогетероалкил может быть конденсирован с фенилом. В другом классе этого варианта осуществления, каждое циклогетероалкильное кольцо может быть конденсирован с тиеном. В другом классе этого варианта осуществления и подклассе этих классов циклогетероалкил присоединен к кольцу В через связь с R^3 азотом. В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^c .

- 14 -

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 выбирают из группы, состоящей из циклогексана и циклопентана, где R^3 не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c . В одном классе этого варианта осуществления R^3 присоединен к кольцу В через связь с R^3 азотом. В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления R^3 не замещен или замещен одним заместителем, выбранными из R^c .

В другом варианте осуществления R³ выбирают из группы, состоящей из пирролидина, азетидина, пиперидина, пиперазина, азепана, азокана, морфолина, тиоморфолина, оксазепана, 1,4-тиазепана, изоиндолина, дигидроизохинолина, октагидроизоиндола, азабицикло[2.2.1]гептана, оксаазабицикло[2.2.1]гептана, азабицикло[3.1.1]гептана, азабицикло[4.1.0]гептана, азабицикло[3.2.1]октана, диазабицикло[3.2.1]октана, оксаазабицикло[3.2.1]октана, азабицикло[3.2.0]гептана, азаспиро[2.5]октана, азаспиро[2.6]нонана, азаспиро[3.5]нонана, оксаазаспиро[3.5]нонана, оксаазаспиро[4.5]декана, дигидротиено[3,2-с]пиридина, дигидротиазоло[4,5-с]пиридина, дигидрооксазоло[4,5-с]пиридина, дигидроимидазо[1,2-а]пиперазина, гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола, гексагидроциклопента[с]пиррола и азатрицикло[4.3.1.13.8]ундекана, где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ выбирают из группы, состоящей из пирролидина, азетидина, пиперидина, пиперазина, азепапа, морфолина, тиоморфолина, оксазепана, изоиндолина, дигидроизохинолина, азабицикло[2.2.1]гептана, азабицикло[3.1.1]гептана, азабицикло[4.1.0]гептана, азабицикло[3.2.1]октана, азабицикло[3.2.0]гептана, аспиро[2.5]октана, дигидротие-но[3,2-с]пиридина, дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола, где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c. В одном классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^c. В другом классе этого варианта осуществления и подклассе этих классов R³ присоединен к кольцу В через связь с R³ азотом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ выбирают из группы, состоящей из пиперидина, азепана, морфолина и азаспиро[2.5]октана, где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c. В одном классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещено или замещено от одного до трех заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен от одного до двух заместителями, выбранными из R^c. В другом классе этого варианта осуществления R³ не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^c. В другом классе этого варианта осуществления и подклассе этих классов R³ присоединен к кольцу В через связь с R³ азотом.

ными из R^c . В другом классе этого варианта осуществления морфолин не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^c . В другом классе этого варианта осуществления и подклассе этих классов морфолин присоединен к кольцу В через связь с R^3 азотом. В другом классе этого варианта осуществления и подклассе этих классов морфолин присоединен к кольцу В через связь с азотом морфолина.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, галогена, $-OH$, оксо, $-CN$, $-C_{3-6}$ циклоалкила и $-C_{2-5}$ циклогетероалкила, где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$; В одном классе этого варианта осуществления R^a замещен галогеном, выбранным из F, Br и Cl. В подклассе этого класса, галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является F.

В другом варианте осуществления, каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, галогена, $-OH$, оксо, $-CN$ и $-C_{3-6}$ циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$. В одном классе этого варианта осуществления R^a замещен галогеном, выбранным из F, Br и Cl. В подклассе этого класса, галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является F.

В другом варианте осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, галогена, $-OH$, оксо и CN, где каждый алкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$. В одном классе этого варианта осуществления, R^a замещен галогеном, выбранным из: F, Br и Cl. В подклассе этого класса, галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является F.

В другом варианте осуществления, каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкил, галогена, $-OH$, оксо и CN, где каждый алкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$. В одном классе этого варианта осуществления R^a замещен галогеном, выбранным из: F, Br и Cl. В подклассе этого класса, галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является F.

В другом варианте осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила, галогена, $-OH$ и оксо, где каждый алкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила) и $N(C_{1-6}$ алкила) $_2$. В одном классе этого варианта осуществления R^a замещен галогеном, выбранным из: F, Br и Cl. В подклассе этого класса, галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса, галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является F.

В другом варианте осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила, галогена, $-OH$ и оксо. В одном классе этого варианта осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из CH_3 , галогена, $-OH$ и оксо.

В другом варианте осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-6}$ алкила и галогена. В другом варианте осуществления каждый R^a выбирают из группы, состоящей из CH_3 и галогена.

В другом варианте осуществления каждый R^a является галогеном.

В другом варианте осуществления R^a является $-C_{1-6}$ алкилом, где алкил замещен галогеном, выбранным из F, Br и Cl. В подклассе этого класса галогеном является F или Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является Cl. В другом подклассе этого класса галогеном является F.

В другом варианте осуществления R^a является $-C_{1-6}$ алкилом. В одном классе этого варианта осуществления R^a является CH_3 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения каждый R^b независимо выбирают $-Si(C_{1-6}$ алкил) $_3$, $-C_{1-6}$ алкил- $O-R^k$, $-C_{1-6}$ алкилом, $-C_{2-6}$ алкенилом, $-C_{2-6}$ алкинилом, $-C_{3-6}$ циклоалкилом, $-C_{2-6}$ циклогетероалкилом, арилом, гетероарилом, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-6} циклогетероалкилом, $-C_{1-6}$ алкиларилом, $-C_{1-6}$ алкилгетероарилом, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{3-6} циклоалкилом, $-C_{2-6}$ алкенил- C_{2-6} циклогетероалкилом, $-C_{2-6}$ алкениларилом, $-C_{2-6}$ алкенилгетероарилом, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкилом, $-C_{2-6}$ алкинилциклогетероалкилом, $-C_{2-6}$ алкиниларилом, $-C_{2-6}$ алкинилгетероарилом, NO_2 , $-OH$, $-(CH_2)_p-OC_{1-6}$ алкилом, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкенилом, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ алкинилом, $-(CH_2)_p-OC_{3-6}$ циклоалкилом, $-(CH_2)_p-OC_{2-6}$ гетероциклоалкилом, $-(CH_2)_p-O$ -арилом, $-(CH_2)_p-O$ -гетероарилом, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкилом, $-OC_{1-6}$ алкил- C_{2-6} гетероциклоалкилом, $-OC_{1-6}$ алкиларилом, $-OC_{1-6}$ алкилгетероарилом, $-S(O)_mR^k$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_mR^k$, $-C(O)R^k$, $-N(R^1)_2$ и $-NR^1R^k$, где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, CN, галогена, $-Si(C_{1-6}$ алкила) $_3$, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ циклогетероалкила, $-C_{2-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкинил- C_{3-6} циклоалкила и гетероарила, где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f . В одном классе этого варианта осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, CN , галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила и $-C_{2-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f . В одном классе этого варианта осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, CN , F , Cl , Br , $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, циклопропила, циклобутила и $-CH_2$ -циклопропила, где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f .

В другом варианте осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$ и $-C_{1-6}$ алкила, где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f . В одном классе этого варианта осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$ и $-C_{1-6}$ алкила. В другом классе этого варианта осуществления каждый R_b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$ и $-CH_3$, где $-CH_3$ не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f . В одном классе этого варианта осуществления каждый R^b независимо выбирают из группы, состоящей из $-CF_3$ и $-CH_3$. В другом классе этого варианта осуществления каждый R^b является $-CH_3$. В другом классе этого варианта осуществления каждый R^b является CF_3 .

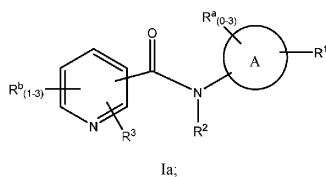
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из: -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -OCF₃, CN, оксо, -ОН, галогена, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆циклогетероалкила, -C₁₋₆алкил-C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₆алкил-C₂₋₆циклогетероалкила, -C₁₋₆алкиларила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкенил-C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₆алкениларила, -C₁₋₆алкенилгетероарила, -C₁₋₆алкенил-C₂₋₆циклогетероалкила, -C₂₋₆алкинил-C₃₋₆циклоалкила, -C₂₋₆алкинил-C₂₋₆циклогетероалкила, -C₂₋₆алкиниларила, -C₂₋₆алкинилгетероарила, -OC₁₋₆алкила, -OC₂₋₆алкенила, -OC₂₋₆алкинила, -OC₃₋₆циклоалкила, -OC₂₋₆гетероциклоалкила, -О-арила, -О-гетероарила, -OC₁₋₆алкилциклоалкила, -OC₁₋₆алкилциклогетероалкила, -OC₁₋₆алкиларила, -OC₁₋₆алкилгетероарила, -S(O)_mR^L, -S(O)R^L, -S-R^L, -C₁₋₆алкил-S(O)_mR^L, -C(O)R^L, -C(O)C₁₋₆алкил-R^L-, -OC(O)R^L, -CO₂R^L, арила и гетероарила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g.

В другом варианте осуществления, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, CN, галогена, -C₁₋₆алкила, оксо, -ОН, -C₁₋₆алкил-ОН, -О-арила, -О-гетероарила, арила, гетероарила, -C₁₋₆алкиларила и -C₁₋₆алкилгетероарила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g. В одном классе этого варианта осуществления, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, CN, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, оксо, -ОН, -CH₂ОН, -О-фенила, фенила, пиразола и -CH₂-фенила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g.

В другом варианте осуществления, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, CN, галогена, -C₁₋₆алкила, оксо, -ОН, -C₁₋₆алкил-ОН, -О-арила, арила, гетероарила и -C₁₋₆алкиларила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g. В одном классе этого варианта осуществления каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, -CH₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, CN, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, оксо, -ОН, -CH₂ОН, -О-фенила, фенила, пиразола и -CH₂-фенила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g.

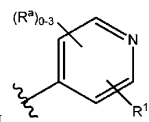
В другом варианте осуществления, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, галогена и -C₁₋₆алкила, где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g. В одном классе этого варианта осуществления каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из -CF₃, F, Cl, -CH₃ и -CH₂CH₃. В другом классе этого варианта осуществления каж-

структурной формулы Ia:

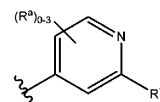


или их фармацевтически приемлемой соли. В одном классе этого варианта осуществления А является пиридином.

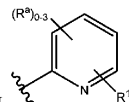
В другом классе этого варианта осуществления А является



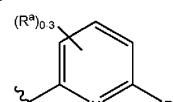
В другом классе этого варианта осуществления А является



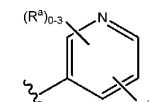
В другом классе этого варианта осуществления А является



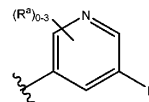
В другом классе этого варианта осуществления А является



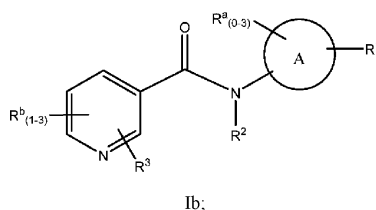
В другом классе этого варианта осуществления А является:



В другом классе этого варианта осуществления А является

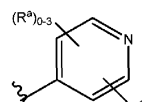


В другом варианте осуществления настоящего изобретения изобретение относится к соединениям структурной формулы Ib

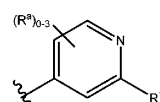


или их фармацевтически приемлемой соли. В одном классе этого варианта осуществления А является пиридин.

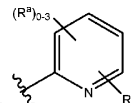
В другом классе этого варианта осуществления А является



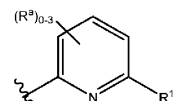
В другом классе этого варианта осуществления А является



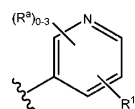
В другом классе этого варианта осуществления А является



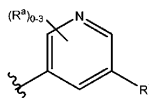
В другом классе этого варианта осуществления А является



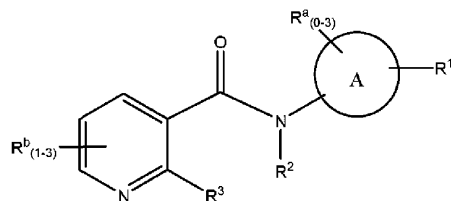
В другом классе этого варианта осуществления А является



В другом классе этого варианта осуществления А является



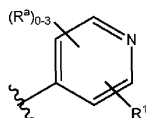
В другом варианте осуществления настоящего изобретения изобретение относится к соединениям структурной формулы Ic



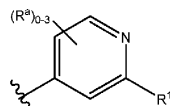
Ic;

или их фармацевтически приемлемой соли. В одном классе этого варианта осуществления А является пиридином.

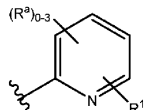
В другом классе этого варианта осуществления А является



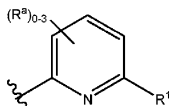
В другом классе этого варианта осуществления А является



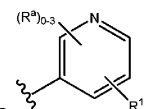
В другом классе этого варианта осуществления А является



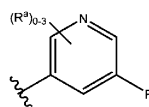
В другом классе этого варианта осуществления А является



В другом классе этого варианта осуществления, А является



В другом классе этого варианта осуществления А является



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

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где А выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиридина,
- (2) пиримидина,
- (3) пиазина,
- (4) индазола,
- (5) имидазо[1,2-а]пиридина,
- (6) пирроло[3,2-с]пиридина,
- (7) пирроло[2,3-б]пиридина,
- (8) пиразола,
- (9) тиофена и
- (10) 1,2,4-оксадиазола,

где А не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R⁹;

В выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиразина,
- (2) пиридина,

(3) пиримидина и

(4) пиридазина,

где каждый В не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

(1) -SO₃H,

(2) -SO₂NH₂,

(3) -SO₂C₁₋₆алкил-NH₂,

(4) -SO₂NH-C₁₋₆алкила,

(5) -SO₂C₁₋₆алкила,

(6) -SO₂C₃₋₆циклоалкила,

(7) -C(O)NH₂,

(8) -CO₂H,

(9) -CN,

(10) галогена,

(11) -OH,

(12) -OC₁₋₆алкила,

(13) -C₁₋₆алкила,

(14) -C₁₋₆алкил-OH и

(15) CF₃,

где каждый алкил и циклоалкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^d;

R² является водородом;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

(1) циклогексана,

(2) циклогептана,

(3) пирролидина,

(4) азетидина,

(5) пиперидина,

(6) пиперазина,

(7) азепана,

(8) морфолина,

(9) тиоморфолина,

(10) оксазепана,

(11) изоиндолина,

(12) дигидроизохинолина,

(13) азабицикло[2.2.1]гептана,

(14) азабицикло[3.1.1]гептана,

(15) азабицикло[4.1.0]гептана,

(16) азабицикло[3.2.1]октана,

(17) азабицикло[3.2.0]гептана,

(18) азаспиро[2.5]октана,

(19) дигидроотиено[3,2-с]пиридина,

(20) дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и

(21) гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола,

где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c; или

их фармацевтически приемлемой соли.

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

А выбирают из группы, состоящей из:

(1) пиридина,

(2) пиримидина,

(3) пиразина,

(4) индазола,

(5) имидазо[1,2-а]пиридина,

(6) пирроло[3,2-с]пиридина,

(7) пирроло[2,3-б]пиридина,

(8) пиразола,

(9) тиофена и

(10) 1,2,4-оксадиазола,

где А не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^a;

В выбирают из группы, состоящей из:

(1) пиридина,

(2) пиримидина и

(3) пиридазина,

где каждый В не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

(1) -SO₃H,

(2) -SO₂NH₂,

(3) -SO₂C₁₋₆алкил-NH₂,

(4) -SO₂NH-C₁₋₆алкила,

(5) -SO₂C₁₋₆алкила,

(6) -SO₂C₃₋₆циклоалкила,

(7) -C(O)NH₂,

(8) -CO₂H,

(9) -CN,

(10) галогена,

(11) -OH,

(12) -OC₁₋₆алкила,

(13) -C₁₋₆алкила,

(14) -C₁₋₆алкил-OH и (15) CF₃,

где каждый алкил и циклоалкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^d;

R² является водородом;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

(1) пирролидина,

(2) азетидина,

(3) пиперидина,

(4) пиперазина,

(5) азепана,

(6) морфолина,

(7) тиоморфолина,

(8) оксазепана,

(9) изоиндолина,

(10) дигидроизохинолина,

(11) азабицикло[2.2.1]гептана,

(12) азабицикло[3.1.1]гептана,

(13) азабицикло[4.1.0]гептана,

(14) азабицикло[3.2.1]октана,

(15) азабицикло[3.2.0]гептана,

(16) азаспиро[2.5]октана,

(17) дигидротиено[3,2-с]пиридина,

(18) дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и

(19) гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола,

где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c;

или их фармацевтически приемлемой соли.

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

А является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a;

В является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

(1) -SO₂NH₂,

(2) -C(O)NH₂ и

(3) -OH;

R² является водородом;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

(1) пиперидина,

(2) азепана и

(3) морфолина,

где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителей, выбранных из R^c;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Иллюстративными, но не ограничивающими, примерами соединений настоящего изобретения, которые применяют в качестве ингибиторов активности каналов Na_v1.8 являются следующие соединения:

- 1) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(6-сульфамойлпирозин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 2) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 3) 5-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пикотиновая кислота;
- 4) 4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пикотиновая кислота;
- 5) N-(6-цианопиридин-3-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 6) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 7) 2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 8) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-карбамойлпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 9) 2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-метил-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 10) 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 11) 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(5-сульфамойлпиридин-3-ил)никотинамид;
- 12) 5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 13) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 14) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 15) 5-циклобутил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 16) 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-

сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

17) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

18) 6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

19) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

20) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид;

21) 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

22) 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

23) 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

24) 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

25) 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

26) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

27) 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамид;

28) 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

29) 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

30) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

31) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-[1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид;

32) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-4,6-диметил-N-[1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид;

33) N-{1-[(2-аминоэтил)сульфонил]-1Н-пиразол-4-ил}-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

34) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1Н-индазол-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

35) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

36) N-[1-(циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

- 37) N-[5-циклопропил-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 38) 2-циклопропил-4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- 39) 6-циклопропил-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридазин-4-карбоксамид;
- 40) 6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-(3,4,4-трифторазепан-1-ил)никотинамид;
- 41) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;
- 42) N-[2-(трет-бутилсульфамоил)пиридин-4-ил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;
- 43) 5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
- 44) 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
- 45) 2-(азепан-1-ил)-N-(3-циано-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 46) 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 47) (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 48) (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 49) (R)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 50) (S)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 51) 2-(4,4-дихлоразепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 52) 2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 53) 5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-6-метил-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 54) (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 55) (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 56) (S)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

- 57) (R)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 58) N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[(1S,5S)-1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 59) N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[(1R,5R)-1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 60) N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 61) 2-[(1S,6S)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 62) 2-[(1R,6R)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 63) 2-((1R,5S)-8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 64) 2-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 65) 2-((1S,5R)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 66) (R)-2-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 67) (S)-2-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 68) 2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 69) 2-((1S,6S)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 70) 2-((1R,6R)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 71) 2-[(1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 72) 2-[(1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 73) (R)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 74) (S)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 75) 2-((3R,4S,5S)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 76) 2-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

- 77) 2-[(3S,4S)-4-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 78) 2-[(3S,4R,5R)-4-гидрокси-3,5-диметил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 79) 2-(6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 80) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид;
- 81) 2-[3-(3,5-дифторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 82) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид;
- 83) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид;
- 84) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-2-тиоморфолино-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 85) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 86) 2-(3-бензил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 87) 2-[3,3-диметил-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 88) 2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 89) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 90) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-2-[4-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 91) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 92) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 93) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 94) 2-(3-пиазол-1-илпирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 95) 2-[2-(4-фторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 96) 2-(2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуран[3,2-b]пиррол-4-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

- 97) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)фенокси]азетидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 98) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид;
- 99) 2-[4-(циклопропилметил)-3-оксопиперазин-1-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 100) N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)-пиридин-3-карбоксамид;
- 101) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 102) 2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 103) 2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 104) (S)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид;
- 105) (R)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид;
- 106) 2-[(2R)-6,6-диметил-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 107) 2-(2,2-диметил-1,4-оксазепан-4-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 108) 2-[(7S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 109) N-[2-(трет-бутилсульфамонил)-4-пиридил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиридин-3-карбоксамид;
- 110) 2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 111) 2-[(2R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 112) 2-(3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 113) 2-(6-фтор-1,1-диметилизондолин-2-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 114) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-метил-5-сульфамонилтиофен-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 115) 2-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 116) 5-хлор-2-[(7R)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

- 117) 5-хлор-2-[(7S)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;
- 118) (R)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид;
- 119) (S)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид;
- 120) 2-[(2S,7R)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 121) 2-[(2R,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 122) 2-[(2R,7R)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 123) 2-[(2S,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 124) (S)-5-хлор-2-(2-(дифторметил)морфолино)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 125) (R)-5-хлор-2-(2-(дифторметил)морфолино)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 126) N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 127) (R)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)никотинамид;
- 128) N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид;
- 129) (S)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 130) (R)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 131) 2-(4,4-дифтор-3-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 132) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
- 133) 2-[(2R,6S)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 134) 2-[(2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)-морфолино]-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 135) (R)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 136) (S)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)-морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;

- 137) 4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид;
- 138) 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 139) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 140) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 141) 2-(азепан-1-ил)-N-(6-сульфамоил-2-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 142) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 143) N-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 144) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 145) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 146) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-метокси-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 147) 2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 148) 2-[(3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 149) 2-[(3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 150) N-(2-циано-4-пиридил)-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 151) N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 152) 2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 153) 2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 154) (R)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 155) (S)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 156) 4-(2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид;
- 157) N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-

- (трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
 158) N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
 159) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 160) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 161) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 162) (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
 163) (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
 164) (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
 165) (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
 166) 6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 167) 6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 168) 6-циклобутил-2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 169) 5-хлор-6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 170) 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 171) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(дифторметокси)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 172) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 173) 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 174) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
 175) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
 176) 4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-сульфоновая кислота;
 177) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-

(трифторметокси)никотинамид

- 178) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 179) 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид;
- 180) 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид;
- 181) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид;
- 182) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметокси)никотинамид;
- 183) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид;
- 184) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 185) 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 186) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 187) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4,6-диметил-пиридин-3-карбоксамид;
- 188) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 189) 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4,6-диметил-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 190) 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 191) 5-хлор-4,6-диметил-2-(1-пиперидил)-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 192) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(5-сульфамойл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид;
- 193) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-циано-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 194) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-метокси-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 195) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-метил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 196) 2-(азепан-1-ил)-N-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 197) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

- 198) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-этилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 199) 2-(азепан-1-ил)-N-(3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;
- 200) 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамид;
- 201) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 202) 5-хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 203) 4-(2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид;
- 204) 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 205) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фенил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 206) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 207) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 208) N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 209) 5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)никотинамид;
- 210) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид;
- 211) 5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(пиперидин-1-ил)никотинамид;
- 212) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид; и
- 213) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамид;
- 214) 5-хлор-2-(4,4-дифторциклогексил)-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;
- 215) 5-хлор-2-циклогептил-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид
- 216) 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид;
- 217) 5-хлор-4,6-диметил-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид; и
- 218) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Хотя определенные стереохимии, описанные выше, являются предпочтительными, другие стереоизомеры, включая диастереоизомеры, энантиомеры, эпимеры и их смеси, также могут быть полезны при лечении заболеваний, опосредованных $\text{Na}_v1.8$.

Способы синтеза для получения соединений раскрыты в приведенных ниже примерах. Если детали синтеза не представлены в примерах, соединения могут быть легко получены специалистом в области медицинской химии или синтетической органической химии путем применения информации относительно синтеза, представленной в данном документе. Если стереохимический центр не определен, структура представляет собой смесь стереоизомеров в этом центре. Для таких соединений отдельные стереоизомеры, включая энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, также являются соединениями изобретения.

Определения

"Ас" является ацетилом, который является $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$.

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

"Алкенил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и которые могут быть линейными или разветвленными, или их комбинации, если не указано иное. Примеры алкенила включают винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и подобные.

"Алкинил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и которые могут быть линейными или разветвленными, или их комбинации, если не указано иное. Примеры алкинила включают этинил, пропаргил, 3-метил-1-пентинил, 2-гептинил и подобные.

"Циклоалкил" означает насыщенное моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое карбоциклическое кольцо, имеющее определенное количество атомов углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и подобные. В одном варианте осуществления настоящего изобретения циклоалкил выбран из циклопропана, циклобутана и циклогексана. В другом варианте осуществления циклоалкилом является циклопропан, циклобутан или циклопентан. В другом варианте осуществления циклоалкилом является циклопропан или циклобутан. В другом варианте осуществления, циклоалкилом является циклопропан. В другом варианте осуществления циклоалкилом является циклобутан. В другом варианте осуществления циклоалкилом является циклогексан. В другом варианте осуществления циклоалкилом является циклогептан.

"Циклогетероалкил" означает насыщенное или частично ненасыщенное не ароматическое моноциклическое, бициклическое, спироциклическое или мостиковое кольцо или кольцевую систему, имеющую определенное число атомов углерода и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S (включая SO и SO₂) и O. Циклогетероалкильное кольцо может быть замещено на атомах углерода кольца и/или на азоте или сере кольца. Примеры циклогетероалкила включают тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидротиофен, азетидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, оксетан и тетрагидропиран. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, циклогетероалкил выбирают из: пирролидина, азетидина, пиперидина, пиперазина, азепана, азокана, морфолина, тиоморфолина, тиоморфолиндиона, оксазепана, 1,4-тиазепана, изоиндолина, дигидроизохинолина, тетрагидроизохинолина, октагидроизоиндола, азабицикло[2.2.1]гептана, оксаазабицикло[2.2.1]гептана, азабицикло[3.1.1]гептана, азабицикло[4.1.0]гептана, азабицикло[3.2.1]октана, диазабицикло[3.2.1]октана, оксаазабицикло[3.2.1]октана, азабицикло[3.2.0]гептана, оксаазабицикло[3.2.0]гептана, азаспиро[2.5]октана, азаспиро[2.6]нонана, азаспиро[3.5]нонана, оксаазаспиро[3.5]нонана, оксаазаспиро[4.5]декана, дигидротиено[3,2-с]пиридина, дигидротиазоло[4,5-с]пиридина, дигидрооксазоло[4,5-с]пиридина, дигидроимидазо[1,2-а]пиазина, гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола, гексагидроциклопента[с]пиррола, октагидроциклопента[с]пиррола и азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана. В другом варианте осуществления циклогетероалкил выбирают из пирролидина, азетидина, пиперидина, пиперазина, азепана, морфолина, тиоморфолина, оксазепана, изоиндолина, дигидроизохинолина, азабицикло[2.2.1]гептана, азабицикло[3.1.1]гептана, азабицикло[4.1.0]гептана, азабицикло[3.2.1]октана, азабицикло[3.2.0]гептана, азаспиро[2.5]октана, дигидротиено[3,2-с]пиридина, дигидроимидазо[1,2-а]пиазина и гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола. В другом варианте осуществления циклогетероалкил выбирают из азепана, морфолина и пиперидина. В другом варианте осуществления циклогетероалкилом является азепан. В другом варианте осуществления циклогетероалкилом является морфолин. В другом варианте осуществления циклогетероалкилом является пиперидин.

"Арил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 6-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Примеры арила включают фенил и нафтил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения арилом является фенил.

"Гетероарил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S (включая SO и SO₂) и O, где по меньшей мере одно из колец, содержащих гетероатом, является ароматическим.

Примеры гетероарила включают пирролил, изоксазолил, изотиазолил, пиазолил, пиридил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, придазинил, пиазинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, хинолил, индолил, изохинолил, хиназолинил, дибензофуранил и подобные. В одном варианте осуществления настоящего изобретения гетероарилом является 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В другом варианте осуществления гетероарил выбирают из: пиазола, пиридила, изоксазола и тиазола. В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбирают из: пиридина, пиримидина, пиазина, придазина, индазола, имидазо[1,2-а]пиридина, 1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина, 1Н-пиазола[4,3-б]пиридина, пирроло[3,2-с]пиридина, пирроло[2,3-б]пиридина, бензимидазола, имидазола, пиазола, тиофена, фурана, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, оксазола, изоксазола, изотиазола, тиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола; 1,1-диоксида 4Н-пиридо[2,3-е][1,2,4]тиадизина, 1,1-диоксида 2Н-пиридо[2,3-е][1,2]ти-

азина, 1,1-диоксида 2,3-дигидроизотиазоло[4,5-b]пиридина и 1,1-диоксида 3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-e][1,2]тиазина. В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарил выбирают из пиридина, пиримидина и пиридазина. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, гетероарилом является пиридин.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. В одном варианте осуществления галогеном является фтор, хлор или бром. В другом варианте осуществления галогеном является фтор или хлор. В другом варианте осуществления галогеном является фтор или бром. В другом варианте осуществления галогеном является фтор. В другом варианте осуществления галогеном является хлор. В другом варианте осуществления галогеном является бром.

"Me" является метил.

"Оксо" является=O.

"Насыщенный" означает содержащий одну одинарную связь.

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

Когда любая переменная (например, R¹, R^a и т.д.) встречается более одного раза в любом составляющем или в формуле I, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Волнистая линия поперек связи в переменной заместителя представляет точку присоединения.

В соответствии со стандартной номенклатурой, используемой в настоящем описании, сначала описывается концевой участок обозначенной боковой цепи, за которым следуют соседние функциональные группы по направлению к точке присоединения.

Например, заместитель C₁₋₆алкилкарбониламино C₁₋₆алкил эквивалентен:
$$\text{C}_{1-5}\text{алкил}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{алкил}-$$

При выборе соединений по настоящему изобретению специалист в данной области поймет, что различные заместители, то есть R¹, R² и т.д., должны быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами связности и стабильности химической структуры.

Считается, что термин "замещенный" включает несколько степеней замещения названным заместителем. Когда описаны или заявлены множественные заместители, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или несколькими из описанных или заявленных заместителей, один или несколько раз. Под независимо замещенным подразумевается, что (два или более) заместителя могут быть одинаковыми или разными.

Фраза "фармацевтически приемлем" используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций, солей и/или дозированных форм, которые, согласно здравому медицинскому заключению и в соответствии со всеми применимыми правительственными постановлениями, безопасны и подходят для введения человеку или животному.

Соединения формулы I могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и индивидуальных диастереомеров. Настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы соединений формулы I.

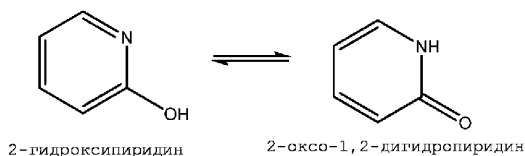
Независимый синтез оптических изомеров и диастереоизомеров или их хроматографическое разделение может быть достигнуто, как известно в данной области, путем соответствующей модификации методологии, описанной в настоящем документе. Их абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые при необходимости дериватизируются с помощью реагента, содержащего асимметричный центр известной абсолютной конфигурации или достаточно тяжелых атомов, чтобы сделать абсолютное отнесение.

Если желательно, рацемические смеси соединений могут быть разделены, чтобы выделить индивидуальные энантиомеры. Разделение может быть проведено способами, хорошо известными в данной области, такими как сочетание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием диастереоизомерной смеси с последующим разделением отдельных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой образование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереомерные производные можно превратить в чистые энантиомеры расщеплением добавленного хирального остатка. Рацемическая смесь соединений также может быть разделена непосредственно хроматографическими способами с использованием хиральных неподвижных фаз, которые хорошо известны в данной области техники.

Альтернативно, любой энантиомер соединения может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов или реагентов известной конфигурации способами, хорошо известными в данной области техники.

Некоторые из описанных здесь соединений содержат олефиновые двойные связи и, если не указано иное, предназначены для включения как геометрических изомеров E, так и Z.

Таутомеры определены как соединения, которые претерпевают быстрые сдвиги протонов от одного атома соединения к другому атому соединения. Некоторые из описанных здесь соединений могут существовать в виде таутомеров с разными точками присоединения водорода. Таким примером может быть кетон и его енольная форма, известная как кето-енольные таутомеры. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси охватываются соединениями формулы I. Например, соединения формулы I включают следующие таутомеры:



В соединениях общей формулы I атомы могут проявлять свое естественное изотопное содержание, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений структурной формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может обеспечить соединение, используемое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Тритий радиоактивен и поэтому может давать радиоактивно меченое соединение, полезное в качестве индикатора в метаболических или кинетических исследованиях. Соединения структурной формулы I, обогащенные изотопами, могут быть получены без чрезмерного экспериментирования обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны на схемах и примерах в настоящем документе с использованием подходящих реагентов и/или промежуточных соединений, обогащенных изотопами.

Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений по настоящему изобретению могут существовать в виде полиморфов и, как таковые, предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые соединения настоящего изобретения могут образовывать сольваты с водой или обычными органическими растворителями. Такие сольваты входят в объем настоящего изобретения.

Обычно предпочтительно вводить соединения по настоящему изобретению в виде энантимерно чистых композиций. Рацемические смеси можно разделить на их индивидуальные энантимеры любым из множества традиционных способов. К ним относятся хиральная хроматография, дериватизация хиральным вспомогательным веществом с последующим разделением с помощью хроматографии или кристаллизации и фракционная кристаллизация диастереомерных солей.

Соли

Следует понимать, что в контексте настоящего описания ссылки на соединения настоящего изобретения также включают фармацевтически приемлемые соли, а также соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда они используются в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других синтетических манипуляциях.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых не токсичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли основных соединений, охватываемые термином "фармацевтически приемлемая соль", относятся к не токсичным солям соединений по настоящему изобретению, которые обычно получают взаимодействием свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типовые соли основных соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, следующие: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцелат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанيلات, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валерат. Кроме того, если соединения по изобретению несут кислотную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических оснований, включая алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и подобные. Особенно предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических не токсичных оснований,

включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и подобные.

Кроме того, в случае присутствия карбоновой кислоты (-COOH) или спиртовой группы в соединениях настоящего изобретения, могут применяться фармацевтически приемлемые сложные эфиры производных карбоновой кислоты, такие как метиловый, этиловый или пивалоилоксиметиловый, или ацильные производные спиртов, такие как О-ацетил, О-пивалоил, О-бензоил и О-аминоацетил. Включены также сложные эфиры и ацильные группы, которые известны в данной области техники для модификации характеристик растворимости или гидролиза для использования в качестве составов с замедленным высвобождением или пролекарств.

Термин "пролекарство" означает соединения, которые быстро превращаются, например, путем гидролиза в крови, *in vivo* в исходное соединение, например, превращение пролекарства формулы А в соединение формулы А или его соль; подробное обсуждение приведено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series и в Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба которых включены в настоящий документ в качестве ссылки. Объем настоящего изобретения включает пролекарства новых соединений по настоящему изобретению.

Сольваты и, в частности, гидраты соединений по настоящему изобретению также включены в настоящее изобретение.

Применение

Соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или обладают селективной активностью в качестве блокаторов натриевого ионного канала $Na_v1.8$. В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению демонстрируют, по меньшей мере, 10-кратную селективность к натриевым каналам $Na_v1.8$ по сравнению с натриевыми каналами $Na_v1.5$ и в некоторых вариантах реализации демонстрируют, по меньшей мере, 100-кратную селективность к натриевым каналам $Na_v1.8$ по сравнению с натриевыми каналами $Na_v1.5$ на основе функциональной активности (значения IC_{50}) для каждого канала в системе анализа Qube®.

Соединения настоящего изобретения являются мощными ингибиторами активности канала $Na_v1.8$. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть эффективны в лечении заболеваний, расстройств и состояний, которые опосредованы ингибированием активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и/или рецепторов $Na_v1.8$.

Заболевания, расстройства или состояния, опосредованные активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и/или рецепторами $Na_v1.8$, включают, но не ограничиваются ими, ноцицепцию, остеоартрит, периферическую невропатию, наследственную эритромелалгию, рассеянный склероз, астму, зуд, острый зуд, хронический зуд, мигрень, нейродегенерацию после ишемии, эпилепсию, воспалительную боль, спонтанную боль, острую боль, периоперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль в пояснице, фантомную боль в конечностях, боль в результате рака и химиотерапии, хроническую тазовую боль, болевые синдромы и сложные региональные болевые синдромы.

Одно или более из этих состояний или заболеваний можно лечить, управлять, предотвращать, уменьшать, облегчать, улучшать или контролировать путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в лечении. Также соединения настоящего изобретения могут применяться в производстве лекарственного средства, которое может применяться для лечения, управления, предотвращения, уменьшения, облегчения, улучшения или контроля одного или нескольких из этих состояний, заболеваний или расстройств: ноцицепции, остеоартрита, периферической невропатии, наследственной эритромелалгии, рассеянного склероза, астмы, зуда, острого зуда, хронического зуда, мигрени, нейродегенерации после ишемии, эпилепсии, воспалительной боли, спонтанной боли, острой боли, периоперационной боли, послеоперационной боли, невропатической боли, постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, диабетической невропатии, хронической боли в пояснице, фантомной боли в конечностях, боли в результате рака и химиотерапии, хронической тазовой боли, болевых синдромов и сложных региональных болевых синдромов.

Предпочтительным применением соединений может быть лечение одного или нескольких из следующих заболеваний путем введения терапевтически эффективного количества пациенту, нуждающемуся в лечении. Соединения можно использовать для производства лекарственного средства для лечения одного или нескольких из этих заболеваний:

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, болевым состоянием является расстройство острой боли или хронической боли. В другом варианте осуществления настоящего изобретения болевым состоянием является расстройство острой боли.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении ноцицепции. Ноцицепция или боль необходимы для выживания и часто выполняют защитную функцию. Однако боль, связанная с хирургическими процедурами и текущими терапиями для облегчения этой боли, может замедлить выздоровление после операции и увеличить продолжительность пребывания в больнице. До 80% хирургических пациентов испытывают послеоперационную боль из-за повреждения тканей и периферических нервов с последующим воспалением. Приблизительно у 10-50% хирургических пациентов после операции часто развивается хроническая боль, потому что повреждение нерва приводит к стойкой невропатической боли после заживления раны.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении остеоартрита. Остеоартрит представляет собой тип артрита, вызванный воспалением, разрушением и возможной потерей хрящевой ткани в суставах. Стандарты лечения боли, связанной с остеоартритом, включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), например целекоксиб и диклофенак (см. Zeng et al., 2018). Пациентов, которые не реагируют на терапию НПВП, обычно лечат низкими дозами опиатов, таких как гидрокодон. Пациенты, невосприимчивые к вышеуказанным терапиям, обычно выбирают полную замену сустава.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении периферической невропатии. Периферическая невропатия представляет собой повреждение нервов, вызванное хронически высоким уровнем сахара в крови и диабетом. Это приводит к онемению, потере чувствительности и иногда к боли в периферических конечностях, таких как ступни, ноги или руки. Это наиболее частое осложнение диабета. Стандартами лечения болезненной диабетической невропатии являются габапентиноиды, например, габапентин и прегабалин. Некоторые пациенты хорошо реагируют на трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин, в то время как другие пациенты получают значительное облегчение при использовании препаратов SRI/NRI, таких как дулоксетин (Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3):432-44). Доступно множество вариантов, однако часто встречаются побочные эффекты (например, головокружение, тошнота), которые ограничивают их полный потенциал.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении наследственной эритромелалгии. Наследственная эритромелалгия (IEM) представляет собой хронический болевой синдром, который связан с мутациями в нескольких потенциалзависимых натриевых каналах, включая $Na_v1.8$ (Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9):e0161789). Пациенты обращаются с классической воспалительной гиперемией "перчатки и носки" на периферических участках, таких как руки и ноги, обычно вызываемой высокой температурой и физическими упражнениями. Некоторые пациенты находят облегчение от жгучей боли, связанной с гиперемией при погружении в холодную воду. Хотя лекарственные средства, которые влияют на потенциалзависимые натриевые каналы (например, лидокаин и мексилетин), выглядят многообещающе, в настоящее время не существует стандартов лечения IEM.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении невропатической боли. Невропатическая боль представляет собой боль, вызванную повреждением или заболеванием, поражающим соматосенсорную нервную систему. На пациентах-людях, а также на животных моделях невропатической боли было продемонстрировано, что повреждение первичных афферентных сенсорных нейронов может привести к формированию невралгии и спонтанной активности, а также к вызванной активности в ответ на обычно безобидные стимулы. (Colloca et al., Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16; 3:17002; Coward et al., Pain. 2000 Mar;85(1-2): 41-50; Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11; 467(2-3): 249-52; Carter et al., Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001 May; 12(2):447-59). Некоторые нервные повреждения вызывают увеличение экспрессии $Na_v1.8$, которая предположительно является причинным механизмом патологической боли. (Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec; 64(6): 644-53; Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May; 172(10): 2654-70). Повреждения периферической нервной системы часто приводят к невропатической боли, сохраняющейся долгое время после того, как первоначальная травма пройдет. Примеры невропатической боли включают, но не ограничиваются ими, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль в пояснице, поясничную радикулопатию, фантомную боль в конечностях, боль в результате рака и химиотерапии, хроническую тазовую боль, комплексный региональный болевой синдром и родственные невралгии и болезненные состояния, возникающие из-за мутаций, связанных с повышением функции в $Na_v1.8$ (Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28;33(35): 14087-97; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9): e0161789; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35(20): 7674-81 и Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3): 432-44).

Считается, что эктопическая активность обычно молчащих сенсорных нейронов способствует возникновению и поддержанию невропатической боли, которая обычно связана с увеличением активности натриевых каналов в поврежденном нерве. (Wood et al., Curr Opin Pharmacol. 2001 Feb; 1(1): 17-21; Baker et al., TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22(1): 27-31). Стандарты лечения невропатической боли значительно различаются в зависимости от конкретного состояния, но терапией первой линии обычно являются прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин) и препа-

раты SRI/NRI (например, дулоксетин). Пациентам, невосприимчивым к этой терапии, обычно назначают опиаты в низких дозах (например, гидрокодон).

Соединения настоящего изобретения могут быть эффективным при лечении рассеянного склероза.

Последние данные указывают на потенциальную роль $Na_v1.8$ при рассеянном склерозе. Экспрессия $Na_v1.8$ в мозжечке была идентифицирована в тканях, взятых из животных моделей рассеянного склероза (модель EAE), и в посмертном мозге пациентов, страдающих рассеянным склерозом (MS) (Shields et al., *Ann Neurol.* 2012 Feb; 71(2): 186-94; Black et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Oct 10; 97(21): 11598-602). Также два SCN10A полиморфизма показали значительную ассоциацию с MS (Roostaei et al., *Neurology.* 2016 Feb 2; 86 (5): 410-7). Когда $Na_v1.8$ сверхэкспрессируется в мозжечке, у мышей развивается связанный с атаксией дефицит двигательных функций, который облегчается пероральной доставкой селективного низкомолекулярного антагониста $Na_v1.8$ (Shields et al., *PLoS One.* 2015 Mar 6; 10(3)). Эти исследования позволяют предположить, что антагонист $Na_v1.8$ может быть полезной терапией для лечения симптомов, связанных с рассеянным склерозом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении астмы. Астма вызывается воспалением дыхательных путей, при котором дыхательные пути человека становятся гиперчувствительными, узкими и опухшими, что затрудняет дыхание. Эти симптомы обычно возникают из-за аллергической реакции (Nair P et al., *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May - Jun; 5(3): 649-659). В доклинической модели астмы деляция $Na_v1.8$ -содержащих нейронов или ингибирование нервных волокон малыми молекулами снижает воспаление дыхательных путей и инфильтрацию иммунной клетки (Talbot et al., *Neuron.* 2015 Jul 15; 87(2): 341-54). Селективные антагонисты $Na_v1.8$ могут быть полезной терапией для профилактики гиперчувствительности дыхательных путей, вызванной инфильтрацией иммунной клетки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективными при лечении пруригита. Прурит, также известный как зуд, поражающий примерно 4% населения мира, представляет собой неприятное ощущение, которое вызывает желание или рефлекс почесаться и рассматривается как тесно связанное с болью (Luo et al., *Cell Mol Life Sci.* 2015 Sep; 72 (17): 3201-23). Теории происхождения зуда включают слабовыраженную низкочастотную активацию ноцицепторов (чувствительных к боли нейронов); однако было описано, что некоторые афференты преимущественно отвечают на гистамин, который вызывает зуд (Schmelz et al., *J Neurosci.* 1997 Oct 15; 17(20): 8003-8). В то же время, было обнаружено, что отвечающие на гистамин нейроны также отвечают на капсаицин, который вызывает боль (McMahon et al., *Trends in Neuroscience* 1992, 15: 497-501). Известно, что члены семейства транзиторных рецепторных потенциалов (TRP) и фактор роста нервов (NGF) играют роль в зуде и боли, и клинически оба заболевания лечат терапевтическими агентами, такими как габапентин и антидепрессанты. Таким образом, по-прежнему считается, что причинные механизмы боли и зуда очень взаимосвязаны и сложны, и различие боль-селективных или зуд-селективных путей остается неоднозначным (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jul; 7(7): 535-47). Роль $Na_v1.8$ в пруригитизации изучали с использованием мышей, трансгенно экспрессирующих конститутивно активную форму серин/треонинкиназы BRAF, экспрессированной в нейронах, экспрессирующих $Na_v1.8$. Это привело к усилению возбудимости зуда и повышению инициации спонтанного расчесывания (Zhao et al., 2013). На коже пруригитогены выделяются из кератиноцитов, лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов. Эти молекулы действуют непосредственно на свободные нервные окончания, которые экспрессируют $Na_v1.8$, чтобы вызвать зуд (Riol-Blanco et al., *Nature.* 2014 Jun 5; 510 (7503): 157-61). Хронический и острый зуд может возникнуть в результате множества различных инсультов, заболеваний и расстройств, и может быть классифицирован как кожный или пруригитогенный, неврогенный, невропатический или психогенный: зуд может возникать как в результате системных расстройств, так и в результате кожных заболеваний, а также физического или химического повреждения дермы. Патологически, такие состояния, как сухость кожи, экзема, псориаз, ветряная оспа, крапивница, чесотка, почечная недостаточность, цирроз, лимфома, дефицит железа, диабет, менопауза, полицитемия, уремия и гипертиреоз могут вызывать зуд, а также заболевания нервной системы, такие как опухоли, рассеянный склероз, периферическая невропатия, сдавление нервов и бред, связанный с обсессивно-компульсивными расстройствами. Лекарственные средства, такие как опиоиды и хлороквин, также могут запускать зуд (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jul; 7(7): 535-47). Зуд после ожога также является чрезвычайно серьезной клинической проблемой, поскольку он препятствует процессу заживления, что приводит к постоянному расчесыванию и отрицательно сказывается на качестве жизни (Van Loey et al., *Br J Dermatol.* 2008 Jan; 158(1): 95-100).

Изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений и фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны при лечении болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний.

Соединение по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в производстве лекарственного средства для лечения болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний у человека или другого млекопитающего пациента.

Способ лечения болевых состояний включает введение терапевтически эффективного количества

соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. Способ лечения зудящего состояния включает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей это соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. Способ лечения кашлевых состояний включает введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение, пациенту, нуждающемуся в лечении. В настоящем документе описаны другие медицинские применения соединений по настоящему изобретению.

Термин "болевое состояние", используемый в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, острую боль, периоперационную боль, предоперационную боль, послеоперационную боль, невропатическую боль, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, диабетическую невропатию, хроническую боль в пояснице, фантомная боль в конечностях, хроническая боль в области таза, вульводиния, комплексный регионарный болевой синдром и связанные с ним невралгии, боль, связанную с раком и химиотерапией, боль, связанную с ВИЧ и невропатию, вызванную лечением ВИЧ, повреждение нервов, авульсию корня, болезненную травматическую мононевропатию, болезненную полинейропатию, эритромиелалгию, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство, невропатию мелких волокон, неврогенный глоссит, таламические синдромы (потенциально вызванные практически любым поражением на любом уровне нервной системы), послеоперационные болевые синдромы (например, синдром после мастэктомии, синдром после торакотомии, боль в кульях), боль в костях и суставах (остеоартрит), боль при повторяющихся движениях, зубную боль, миофасциальную боль (мышечную травму, фибромиалгию), периоперационную боль (общую хирургию, гинекологию), хроническую боль, дисменорею, боль, связанную со стенокардией, воспалительную боль различного происхождения (например, остеоартрит, ревматоидный артрит, ревматическая болезнь, теносиновит и подагра), тендинит или бурсит плеча, подагрический артрит и ревматическую полимиалгию, первичную гипералгезию, вторичную гипералгезию, первичную аллодинию, вторичную аллодинию или другую боль, вызванную центральной сенсibilизацией, комплексный регионарный болевой синдром, хроническую артритную боль и связанную с ней острую невралгию, мигрень, мигреневую боль, головную боль, гистаминовую головную боль, не сосудистую головную боль, травматическое повреждение нерва, компрессию нерва или защемление и невралгическую боль.

Термин "зудящее состояние" или "зудящее расстройство" в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, состояния с неприятным ощущением, которое вызывает желание почесаться, например, хронический зуд.

Термин "кашлевое состояние" или "кашлевое расстройство" в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, хронический кашель, невропатический кашель или кашель, вызванный неврологическими состояниями.

Лечение заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$, относится к введению соединений по настоящему изобретению субъекту с заболеванием, расстройством или состоянием. Одним из результатов лечения может быть уменьшение заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим результатом лечения является облегчение заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другим результатом лечения может быть подавление заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$. Другой результат лечения может заключаться в управлении заболеванием, расстройством или состоянием, опосредованным активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$.

Другим результатом лечения может быть профилактика заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$.

Профилактика заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$ относится к введению соединений по настоящему изобретению субъекту, подверженному риску заболевания, расстройства или состояния. Одним из результатов профилактики может быть уменьшение заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$ у субъекта, подверженного риску заболевания, расстройства или состояния. Другим результатом профилактики может быть подавление заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$ у субъекта, подверженного риску заболевания, расстройства или состояния. Другим результатом профилактики может быть облегчение заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$ или рецепторами $Na_v1.8$ у субъекта, подверженного риску заболевания, расстройства или состояния. Другим результатом профилактики может быть управление заболеванием, рас-

стройством или состоянием, опосредованным активностью натриевого ионного канала $\text{Na}_v1.8$ или рецепторами $\text{Na}_v1.8$ у субъекта, подверженного риску заболевания, расстройства или состояния.

Одним из результатов лечения может быть уменьшение количества боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению. Другим результатом лечения может быть облегчение количества боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению. Другим результатом лечения является уменьшение количества боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению. Другим результатом лечения может быть подавление количества боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению. Другим результатом лечения может быть управление количеством боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению. Другим результатом лечения может быть уменьшение количества боли, испытываемой субъектом, по сравнению с болью у этого субъекта непосредственно перед введением соединений по настоящему изобретению.

Другим результатом лечения может быть профилактика дальнейшей боли, испытываемой субъектом после введения соединений по настоящему изобретению.

Профилактика боли относится к введению соединений настоящего изобретения для уменьшения боли у субъекта, подверженного риску возникновения боли. Профилактика включает, но не ограничивается этим, введение субъекту до операции или другого ожидаемого болезненного события. Одним из результатов профилактики может быть уменьшение боли у субъекта, подверженного риску боли. Другим результатом профилактики может быть подавление боли у субъекта, подверженного риску возникновения боли. Другим результатом профилактики может быть уменьшение боли у субъекта, подверженного риску боли. Другим результатом профилактики может быть облегчение боли у субъекта, подверженного риску возникновения боли. Другим результатом профилактики может быть управление болью у субъекта, подверженного риску боли.

Термины "введение" и/или "вводить" соединение следует понимать как означающие предоставление соединения по изобретению или пролекарства соединения по изобретению индивидууму или млекопитающему, нуждающемуся в лечении.

Введение соединения структурной формулы I для практического применения настоящих способов терапии осуществляется путем введения эффективного количества соединения структурной формулы I млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике. Необходимость профилактического введения в соответствии со способами настоящего изобретения определяется с использованием хорошо известных факторов риска.

Эффективное количество отдельного соединения определяется, в конечном анализе, терапевтом или ветеринаром, но зависит от таких факторов, как конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть заболевания и другие заболевания или состояния, которыми страдает пациент, выбранный путь введения, другие лекарственные препараты и методы лечения, которые могут одновременно потребоваться пациенту, и другие факторы, по мнению терапевта.

Полезность соединений настоящего изобретения при этих заболеваниях или расстройствах может быть продемонстрирована на моделях болезней животных, о которых сообщалось в литературе.

Введение и интервалы дозирования

Любой подходящий путь введения может быть использован для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению. Например, можно использовать пероральный, внутривенный, инфузионный, подкожный, чрескожный, внутримышечный, внутрикожный, чресслизистый, внутрислизистый, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и подобные. Дозированные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и подобные. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

При лечении или профилактике расстройств, заболеваний и/или состояний, которые требуют ингибирования активности натриевого ионного канала $\text{Na}_v1.8$, подходящий уровень дозировки обычно составляет от 0,0001 до 500 мг на кг массы тела пациента в сутки, которые можно вводить однократно или несколькими дозами. В одном варианте осуществления, подходящая дозировка может составлять от примерно 0,001 до 500 мг на кг массы тела пациента. В другом варианте осуществления, подходящая дозировка может составлять от примерно 0,001 до примерно 250 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,01 до примерно 250 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,05 до 100 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,1 до 50 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,05 до 0,5 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления подходящая дозировка может составлять от примерно 0,5 до 5 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления под-

ходящая дозировка может составлять от примерно 5 до 50 мг/кг в сутки. Для перорального введения композиции предпочтительно представлены в форме таблеток, содержащих от 0,01 до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подлежащего лечению. Соединения могут вводиться в режиме от 1 до 8 раз в сутки; предпочтительно от 1 до 4 раз в сутки; более предпочтительно один или два раза в сутки. Эта схема дозирования может быть скорректирована с получением оптимального терапевтического ответа.

Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и пациента, проходящего терапию.

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

Термин "композиция", как в фармацевтической композиции, предназначен для охвата продукта, содержащего активный ингредиент(ы) и инертный ингредиент(ы), составляющие носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно фармацевтические композиции настоящего изобретения включают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, которые также могут быть полезны для лечения или облегчения заболеваний или состояний, для которых полезны соединения по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить способом и в количестве, обычно используемом для них, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. При лечении пациентов с болевыми состояниями, зудящими состояниями и кашлевыми состояниями обычно вводят более одного лекарственного средства. Соединения по настоящему изобретению обычно можно вводить пациенту, который уже принимает одно или несколько других лекарственных средств от этих состояний. Часто соединения вводят пациенту, который уже лечится одним или несколькими обезболивающими соединениями, когда боль пациента не дает адекватного ответа на лечение.

Комбинированная терапия также включает терапии, при которых соединение по настоящему изобретению и одно или несколько других лекарственных средств вводят по разным перекрывающимся схемам. Также предполагается, что при использовании в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, соединение по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем когда каждый из них используется по отдельности. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают такие, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединениям настоящего изобретения.

Примеры других активных ингредиентов, которые можно вводить в комбинации с соединением настоящего изобретения и вводить отдельно или в одной и той же фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими:

- (i) опиоидный агонист;
- (ii) опиоидный антагонист;
- (iii) антагонист кальциевого канала;
- (iv) агонист рецептора NMDA;
- (v) антагонист рецептора NMDA;
- (vi) селективный ингибитор COX-2;
- (vii) НПВП (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство) и
- (viii) анальгетик;
- (ix) ингибитор натриевого канала;
- (x) анти-NGF антитело;
- (xi) ингибитор $Na_v1.7$;
- (xii) ингибитор HCN;
- (xiii) антагонист TRPV1;

- (xiv) Na_v1.7 биологический агент;
- (xv) Na_v1.8 биологический агент; и
- их фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция включает:

- (1) соединение по п.1 или их фармацевтически приемлемую соль;
- (2) одно или более соединений или их фармацевтически приемлемые соли, выбранные из группы, состоящей из:

- (i) опиоидного агониста;
- (ii) опиоидного антагониста;
- (iii) антагониста кальциевого канала;
- (iv) агониста рецептора NMDA;
- (v) антагониста рецептора NMDA;
- (vi) селективного ингибитора COX-2;
- (vii) НПВП (нестероидного противовоспалительного лекарственного средства);
- (viii) анальгетика;
- (ix) ингибитора натриевого канала;
- (x) анти-NGF антитела;
- (xi) ингибитора Na_v1.7;
- (xii) ингибитора HCN;
- (xiii) антагониста TRPV1;
- (xiv) Na_v1.7 биологического агента;
- (xv) Na_v1.8 биологического агента; и
- их фармацевтически приемлемых солей; и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель.

Na_v1.7 биологический агент означает белок, включающий, но не ограниченный ими, антитела, нанотела и пептиды, которые ингибируют функцию канала Na_v1.7. Na_v1.8 биологический агент означает белок, включающий, но не ограниченный ими, антитела, нанотела и пептиды, которые ингибируют функцию канала Na_v1.8.

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

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

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

Подходящие антагонисты кальциевых каналов включают, но не ограничиваются ими, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, габапентин, исрадицин, никардипин, нифедипин, нисолдипин, прегаблин, верапамил и зиконитид.

Подходящие антагонисты рецептора NMDA включают, но не ограничиваются ими, кетамин, метадон, мемантин, амантадин и декстрометорфан.

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

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

Подходящие анальгетики включают, но не ограничиваются ими, ацетаминофен и дулоксетин.

Вышеупомянутые комбинации включают комбинации соединения по настоящему изобретению не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или несколькими другими активными соединениями. Неограничивающие примеры включают комбинации соединений с двумя или более активными соединениями, выбранными из: опиоидных агонистов; опиоидных антагонистов; антагонистов кальциевых каналов; агонистов рецептора NMDA; антагонистов рецептора NMDA; селективных ингибиторов COX-2; НПВП (нестероидных противовоспалительных лекарственных средств); и анальгетиков.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую соль также можно использовать в комбинации со стимулирующей терапией спинного мозга и стимулирующей терапией кожи.

Настоящее изобретение также представляет способ лечения или профилактики заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала Na_v1.8, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или имеющему риск развития заболевания, опосредованного активностью натриевого ионного канала Na_v1.8, терапевтически эффективного

количества ингибитора активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и такого количества одного или нескольких активных ингредиентов, чтобы вместе они давали эффективное облегчение.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и один или несколько активных ингредиентов вместе с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, представлено применение ингибитора активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и одного или нескольких активных ингредиентов для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$. В дополнительном или альтернативном аспекте настоящего изобретения представлен продукт, содержащий ингибитор активности натриевого ионного канала $Na_v1.8$ и один или несколько активных ингредиентов, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или профилактике заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью натриевого ионного канала $Na_v1.8$. Такой комбинированный препарат может быть, например, в форме двойной упаковки.

Следует понимать, что для лечения или профилактики болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний, соединение по настоящему изобретению может применяться в сочетании с другим фармацевтическим агентом, эффективным для лечения этого заболевания, расстройства или состояния.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения или профилактики болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения по настоящему изобретению и такого количества другого фармацевтического агента, эффективного для лечения этого расстройства, заболевания или состояния, чтобы вместе они давали эффективное облегчение.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения или профилактики болевых состояний, зудящих состояний и кашлевых состояний, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения по настоящему изобретению и такого количества другого фармацевтического агента, применимого для лечения этого конкретного расстройства, заболевания или состояния, чтобы вместе они давали эффективное облегчение.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения структурной формулы I, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы, животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов заболевания, которое лечат. Новые способы лечения по настоящему изобретению предназначены для расстройств, известных специалистам в данной области техники. Термин "млекопитающее" включает людей и домашних животных, таких как собаки и кошки.

Массовое отношение соединения формулы I ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет использоваться эффективная доза каждого. Таким образом, например, когда соединение формулы I комбинируют с ингибитором COX-2, массовое отношение соединения формулы I к ингибитору COX-2 обычно будет варьироваться от примерно 1000:1 до примерно 1:1000, предпочтительно от примерно 200:1 до примерно 1:200. Комбинации соединения формулы I и другого активного ингредиента обычно находятся в вышеуказанном интервале, но в каждом случае, следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента.

Способы синтеза

Следующие ниже схемы реакций и примеры иллюстрируют способы, которые можно использовать для синтеза соединений структурной формулы I, описанных в настоящем изобретении. Эти схемы реакций и примеры представлены для иллюстрации изобретения и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение. Все заместители имеют указанные выше значения, если не указано иное. Несколько стратегий, основанных на синтетических превращениях, известных в литературе по органическому синтезу, могут быть использованы для получения соединений структурной формулы I. Объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с процедурами следующих примеров с использованием подходящих материалов. Однако соединения, проиллюстрированные в примерах, не следует рассматривать как образующие единственный род, рассматриваемый в качестве изобретения. Примеры дополнительно иллюстрируют детали получения соединений по настоящему изобретению. Специалисты в данной области легко поймут, что известные вариации защитных групп, а также условий и процессов следующих препаративных процедур можно использовать для получения этих соединений. Также понятно, что всякий раз, когда химический реагент, такой как бороновая кислота или боронат, коммерчески недоступен, такой химический реагент может быть легко получен одним из многочисленных способов, описанных в литературе. Все температуры указаны в градусах Цельсия, если не указано иное. Масс-спектры (МС) измеряют либо с помощью ион-масс-спектрологии с электрораспылением (ЭРМС), либо с помощью масс-спектрологии с химической ионизацией при атмосферном

давлении (ХИАД).

Инструментарий

Хроматографию с обращенной фазой проводят на Gilson GX-281, оборудованном колонкой, выбранной из следующих: Phenomenex Synergi C18 (150 мм×30 мм×4 мкм), YMC-Actus Pro C18 (150 мм×30 мм×5 мкм), Xtimate C18 (150 мм×25 мм×5 мкм), Boston Green ODS (150 мм×30 мм×5 мкм), XSELECT C18 (150 мм×30 мм×5 мкм) и Waters XSELECT C18 (150 мм×30 мм×5 мкм). Условия включают либо высокий pH (0-100% элюент ацетонитрил/вода, содержащий 0,1 об./об.% 10 мМ NH₄CO₃ или 0,05% NH₄OH), либо низкий pH (0-95% элюент ацетонитрил/вода, содержащий 0,1 об./об.% ТФК) и указаны в некоторых примерах.

SFC хиральное разделение проводят на Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II), THAR80 prep SFC или Waters SFC (80, 200, или 350) с применением следующих условий: хиральный способ A: AD-H колонка, 15% этанол/CO₂; хиральный способ B: AD-H колонка, 20% ИПС/CO₂; хиральный способ C: AS-H колонка, 20% MeOH/CO₂; хиральный способ D: AD-H колонка, 20% этанол/CO₂; хиральный способ E: Lux Cellulose-4 колонка, 30% этанол/CO₂; хиральный способ F: IA колонка, 15% этанол/CO₂; хиральный способ G: IA колонка, 40% метанол/CO₂; хиральный способ H: AD-H колонка, 10% метанол/CO₂; хиральный способ I: AD-H колонка, 30% этанол/CO₂; хиральный способ J: AD-H колонка, 40% этанол/CO₂; и хиральный способ K: IG колонка, 12% метанол/CO₂.

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

Протонный или ¹H ЯМР получают с применением ЯМР спектрометра Varian Unity -Inova 400 МГц, оборудованного датчиком Varian 400 ATB PFG 5 мм, Nalorac DBG 400-5 или Nalorac IDG 400-5, спектрометра Varian-400 MHz MR, оборудованного датчиком X ID PFG Probe 5 мм, спектрометра Varian 400MHz VNMRs, оборудованного датчиком PFG 4Nuc Probe 5 мм, или спектрометром Bruker AvanceIII 500MHz, оборудованным датчиком PABBO Probe 5 мм в соответствии со стандартными методами анализа, если не указано иное, и результаты спектрального анализа представлены.

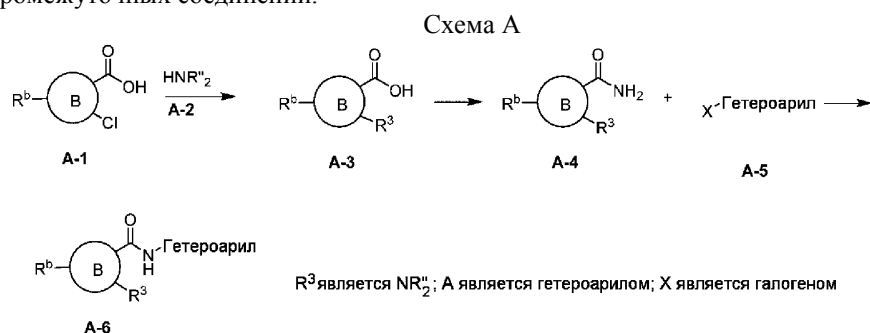
Сокращения

В разделе "Примеры" применяют следующие сокращения для обозначения разных реагентов, заместителей и растворителей: AcCN означает ацетонитрил; ACE-Cl означает 1-хлорэтилхлорформиат; AcOH означает уксусную кислоту; BAST означает трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры; Boc означает трет-бутоксикарбонил; Boc₂O означает ди-трет-бутилкарбонат; Brettphos-Pd-G3 означает метансульфонат [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II); Рассч. означает рассчитано; Cu(OTf)₂ означает трифторметансульфонат меди(II); ДБУ означает 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен; ДХЭ означает дихлорэтан; ДХМ означает дихлорметан; DIPEA означает диизопропиламин; ДМА означает диметилацетамид; ДМАП означает 4-диметиламинопиридин; ДМБ означает 2,4-диметоксибензил; ДМФ означает диметилформамид; ДМСО означает диметилсульфоксид; dppf означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; DTBPF-Pd-G3 означает метансульфонато(1,1-бис(ди-т-бутилфосфино)ферроцен)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II); ЭДК означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; Et₂O означает диэтиловый эфир; EtOAc означает этилацетат; EtOH означает этанол; г означает граммы; HATU означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридин-3-оксид-гексафторфосфат; Нех означает гексан; ч означает час(ы); ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; ИПС означает изопропиловый спирт; л означает литр; АГЛ означает алюмогидрид лития; ЖХ/МС означает жидкостную хроматографию/масс спектрометрию; МСНР означает масс спектроскопию низкого разрешения; Me означает метил; MeCN означает ацетонитрил; MeOH означает метанол; МТБЭ означает метил трет-бутиловый эфир; мг означает миллиграммы; мл означает миллилитр; ммоль означает миллимолярный; М

означает молярный; NBS означает N-бромсукцинимид; NCS означает N-хлорсукцинимид; NIS означает N-йодсукцинимид; NMP означает N-метилпирролидон; Pd/C означает палладий на угле; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ означает бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0); ПЭ означает петролейный эфир; PG означает защитная группа; POCl_3 означает оксихлорид фосфора(V); $\text{P}(\text{tBu})_3\text{-Pd-G2}$ означает хлор[(три-трет-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II); преп. означает препаративный; RuBOP означает гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония; RuPhos-Pd-G2 означает хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); RuPhos Pd G3 или RuPhos-Pd-G3 означает метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); к.т. или кт или КТ означает комнатную температуру; СЖХ означает сверхкритическую жидкостную хроматографию; ТЭА означает триэтиламин; t-BuONa означает трет-бутоксид натрия; ТГФ означает тетрагидрофуран; ТФК означает трифторуксусную кислоту; TMSCl означает триметилсилилхлорид; УФ означает ультрафиолет; XantPhos Pd G2 или XantPhos-Pd-G2 означает хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); Xantphos G3 или XantPhos-Pd-G3 означает метансульфонат [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); XantPhos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; t-BuXPhos Pd G3, tBu Xphos Pd G3, t-Bu Xphos-Pd-G3 или tBuXphos-Pd-G3 означает метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II); tBuXPhos означает 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; и Xphos-Pd-G2 означает хлор-(2-ди-циклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

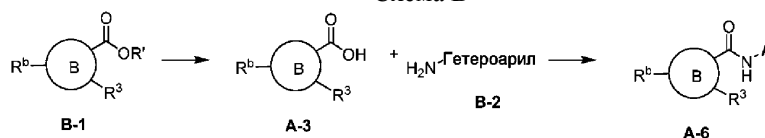
Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на следующих схемах и примерах. Исходные материалы либо коммерчески доступны, либо получены известными в литературе процедурами или как показано. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений структурной формулы I, как определено выше. В некоторых случаях порядок проведения вышеуказанных схем реакций может быть изменен, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Следующие ниже примеры предоставлены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения описанного изобретения.

Как показано на схеме А, в общем, соединения настоящего изобретения могут быть получены нуклеофильным ароматическим замещением между подходящим образом функционализированной карбоновой кислотой А-1 и амином А-2 в щелочных условиях с применением основания, такого как DIPEA, с получением промежуточного соединения А-3. Промежуточное соединение А-3 затем может быть превращено в первичный карбоксамид А-4, который может сочетаться с подходящим образом функционализированным гетероарилгалогенидом А-5 с получением соединений формулы А-6. В некоторых вариантах осуществления, защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил (ДМБ), трет-бутил или Вос, может быть необходимо удалить после C-N сочетания с получением соединения формулы А-6. Амины типа А-2 и гетероарилгалогениды типа А-5 являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из подходящих промежуточных соединений.



Нуклеофильное ароматическое замещение также может происходить в присутствии карбоксиамида А-4 или альтернативных функциональных групп, которые могут быть превращены в карбоксамид А-4, таких как галогенидная, сложная эфирная или циано функциональная группа, перед сочетанием с гетероарилгалогенидом А-5 с получением соединений формулы А-6. Гидролиз сложного эфира В-1 с получением карбоновой кислоты А-3 позволяет прямое амидное сочетание с подходящим образом функционализированным гетероариламином В-2, через применение агентов аминового сочетания, таких как ЭДК, или через формирование хлорангидрида из POCl_3 , с получением соединений формулы А-6.

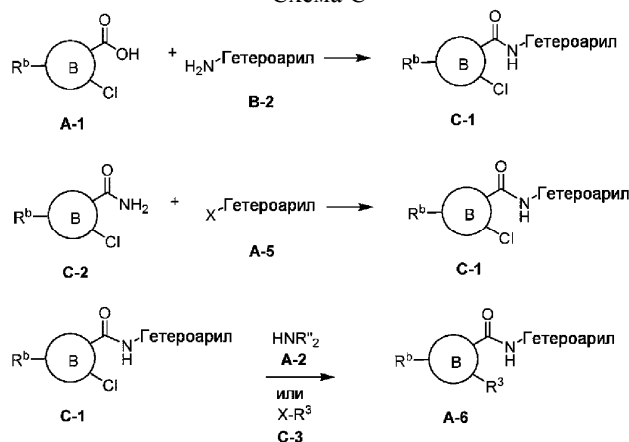
Схема В



R^3 является NR''_2 (A-2); А является гетероарилом.

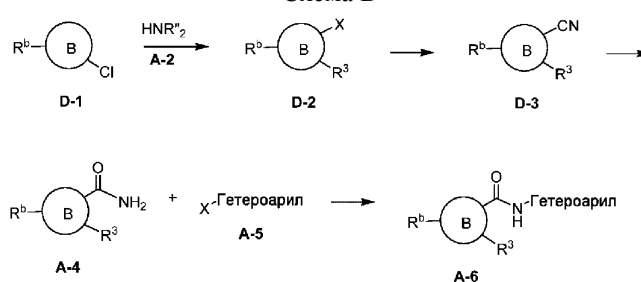
Специалист в данной области техники поймет, что амидное сочетание может происходить сначала на подходящим образом функционализированной карбоновой кислоте (A-1) с гетероариламином B-2, предпочтительно с применением агентов амидного сочетания, таких как ЭДК, или через формирование хлорангидрида из $POCl_3$, или C-N сочетания между карбоксамидом C-2 и гетероарилгалогенидом A-5 с получением промежуточных соединений типа C-1. Промежуточные соединения типа C-1 могут претерпевать реакции нуклеофильного ароматического замещения с вторичными аминами A-2 через замещение гетероарилхлорида в присутствии основания, такого как K_2CO_3 или DIPEA, или реакции перекрестного электрофильного сочетания с алкилгалогенидами с получением соединения формулы A-6 как показано на схеме С.

Схема С



R^3 является NR''_2 , циклоалкилом или циклогетероалкилом; X является галогеном. Соединение формулы A-6 также может быть получено реакцией гетероарилхлорида с амином A-2, с последующим галогенированием соседнего положения гетероарильного кольца D-2. Гетероарилгалогенид D-2, такой как гетероарилбромид, может быть превращен в нитрил, который может быть гидролизован с получением первичного карбоксиамида A-4 и затем подвергнут сочетанию с гетероарилгалогенидом A-5 с получением соединений формулы A-6. Альтернативно, галогенид D-2 может быть превращен непосредственно в амид A-6 через карбонилирование в присутствии оксида углерода и катализатора, такого как палладий. Полученный продукт присоединения может нуждаться в снятии защиты с применением стандартных условий с получением соединений формулы A-6.

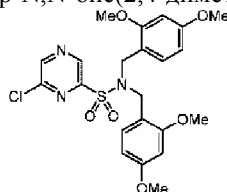
Схема D



R^3 является NR''_2 ; X является галогеном

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1: 6-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиразин-2-сульфонамид



Стадия 1: 2-(бензилтио)-6-хлорпиразин

К раствору 2,6-дихлорпиразина (2,0 г, 13 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют K_2CO_3 (1,7 г, 12 ммоль)

и фенилметантиол (1,7 г, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 13 ч, затем разбавляют водой, экстрагируют EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

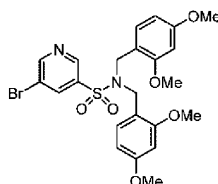
Стадия 2: 6-хлорпиазин-2-сульфонилхлорид

Раствор 2-(бензилтио)-6-хлорпиазина (1 г неочищенный) в CCl₄ (40 мл) и воде (10 мл) охлаждают 0°C и затем дихлорин (0,30 г, 4,2 ммоль) барботируют через раствор при 0°C в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 6-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиазин-2-сульфонамид

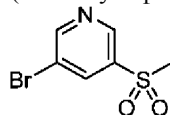
К раствору бис(2,4-диметоксибензил)амин (0,45 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляют триэтиламин (0,21 г, 2,1 ммоль) и 6-хлорпиазин-2-сульфонилхлорид (0,30 г неочищенный). Смесь перемешивают при 29°C в течение 1 ч, затем концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (0-18% петролейный эфир/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 2: 5-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиазин-3-сульфонамид



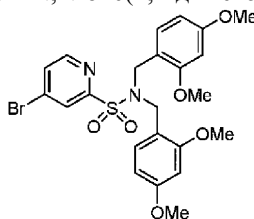
Смесь бис(2,4-диметоксибензил)амин (0,99 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) и Et₃N (0,65 мл, 4,7 ммоль) перемешивают при 25°C в течение 5 мин, затем добавляют 5-бромпиазин-3-сульфонилхлорид (0,80 г, 3,1 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 3: 3-бром-5-(метилсульфонил)пиазин



К раствору 3-бром-5-(метилтио)пиазин (0,20 г, 0,98 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляют 3-хлорбензопероксую кислоту (0,51 г, 2,9 ммоль). Смесь перемешивают при 21°C в течение 13 ч, затем разбавляют ДХМ и гасят 1N раствором NaOH. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 4: 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиазин-2-сульфонамид



Стадия 1: 2-(бензилтио)-4-бромпиазин

К смеси гидрида натрия (32 г, 0,8 моль) в тетрагидрофуране (1,4 л) добавляют по каплям фенилметантиол (99 г, 0,8 моль) при перемешивании при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем раствор 4-бром-2-фторпиазина (140 г, 0,8 моль) в тетрагидрофуране (1,4 л) добавляют к смеси по каплям при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем охлаждают до 10°C и гасят добавлением воды и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

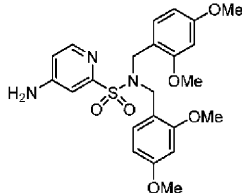
Стадия 2: 4-бромпиазин-2-сульфонилхлорид

К раствору 2-(бензилтио)-4-бромпиазина (200 г, 0,72 моль) в ДХМ (2,8 л), AcOH (0,4 л) и воде (0,8 л) добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (424 г, 2,2 моль) по каплям при перемешивании при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь гасят водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают бикарбонатом натрия, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с 3 объемами ПЭ и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиазин-2-сульфонамид

К раствору 4-бром-пиридин-2-сульфонилхлорида (90 г, 0,35 моль) в ДХМ (1,8 л) добавляют DIPEA (0,18 л, 1,1 моль), затем порциями добавляют бис(2,4-диметоксибензил)амин (56 г, 0,18 моль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1,5 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5: 4-амино-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид



Стадия 1: 2-(бензилтио)-4-йодпиридин

К смеси гидрида натрия (54 г, 1,3 моль) в тетрагидрофуране (3,0 л) добавляют фенилметантиол (54 г, 1,3 моль) по каплям при перемешивании при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. К смеси добавляют раствор 2-фтор-4-йодпиридина (300 г, 1,3 моль) в тетрагидрофуране (3,0 л) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем охлаждают до 10°C, гасят добавлением воды и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4-йодпиридин-2-сульфонилхлорид

К раствору 2-(бензилтио)-4-йодпиридина (430 г, 1,3 моль) в ДХМ (6,0 л), AcOH (0,86 л) и воде (1,7 л) добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (780 г, 3,9 моль) по каплям при перемешивании при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасят водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают бикарбонатом натрия, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с 3 объемами ПЭ и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения.

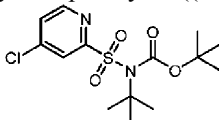
Стадия 3: N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-4-йодпиридин-2-сульфонамид

К раствору 4-йодпиридин-2-сульфонилхлорида (250 г, 0,82 моль) в ДХМ (5,0 л) в атмосфере азота добавляют DIPEA (0,43 л, 2,5 моль), затем бис(2,4-диметоксибензил)амин (130 г, 0,41 моль) порциями. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1,5 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 4-амино-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид

К раствору N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-4-йодпиридин-2-сульфонамида (70 г, 0,12 моль) в NMP (1,4 л) в атмосфере азота добавляют ацетат аммония (92 г, 1,2 моль), ацетилацетонат меди(II) (9,4 г, 0,036 моль), 2-ацетилциклогексанон (10 г, 0,072 моль) и Cs₂CO₃ (120 г, 0,36 моль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Затем смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с 3 объемами МТБЭ, затем концентрируют и перекристаллизовывают из ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 6: трет-бутил трет-бутил((4-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)карбамат



Стадия 1: 2-(бензилтио)-4-хлорпиридин

К смеси 2-бром-4-хлорпиридина (10 г, 52 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляют XantPhos (4,5 г, 7,8 ммоль), DIPEA (18 мл, 100 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,4 г, 2,6 ммоль) и фенилметантиол (6,1 мл, 52 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч, затем разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-2% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4-хлорпиридин-2-сульфонамид

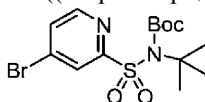
К раствору 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (22 г, 110 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C добавляют уксусную кислоту (4,0 мл) и воду (3,2 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение

ние 5 мин, затем добавляют 2-(бензилтио)-4-хлорпиридин (10 г, 45 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляют NH_4OH (56 г, 450 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc . Органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% EtOAc /петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К смеси 4-хлорпиридин-2-сульфонамида (1,2 г, 6,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляют Woc_2O (3,2 мл, 14 ммоль) и ДМАП (0,76 г, 6,2 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (20% EtOAc /петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил ((4-бромпиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамат



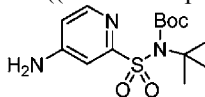
Стадия 1: 4-бромпиридин-2-сульфонамид

К раствору 4-бромпиридин-2-сульфонилхлорида (300 г, 1,3 моль) в ацетонитриле (3,0 л) при 0°C добавляют NH_4OH (1,5 кг, 13 моль) по каплям при перемешивании. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил ((4-бромпиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамат

К смеси 4-бромпиридин-2-сульфонамида (50 г, 0,21 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (1,0 л) при 25°C добавляют Woc_2O (230 г, 1,1 моль) и ДМАП (26 г, 0,21 моль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч, затем смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждают до 15°C, гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (1:30-1:24 этилацетат/петролейный эфир) и затем суспендируют с н-гексаном с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 8: трет-бутил ((4-аминопиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамат



Стадия 1: 4-йодпиридин-2-сульфонамид

К раствору 4-йодпиридин-2-сульфонилхлорида (550 г, 1,8 моль) в ацетонитриле (11,0 л) при 0°C добавляют NH_4OH (2,1 кг, 18 моль) по каплям при перемешивании. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения.

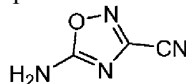
Стадия 2: трет-бутил трет-бутил((4-йодпиридинил)сульфонил)карбамат

К смеси 4-йодпиридин-2-сульфонамида (125 г, 0,44 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (2,5 л) при 25°C добавляют Woc_2O (480 г, 2,2 моль) и ДМАП (11 г, 0,088 моль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч, затем смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждают до 15°C, гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (1:30-1:24 этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил ((4-аминопиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамат

К раствору трет-бутил трет-бутил((4-йодпиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (50 г, 0,11 моль) в ДМФ (1,0 л) в атмосфере азота добавляют NH_4OH (64 г, 0,57 моль), ацетилацетонат меди(II) (8,9 г, 0,033 моль), 2-ацетилциклогексанон (9,6 г, 0,066 моль) и Cs_2CO_3 (37 г, 0,11 моль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют с петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 9: 5,5-дифторазепан-2-он



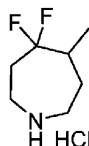
Стадия 1: трет-бутил (3-карбамоил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)карбамат

Газообразный аммиак барботируют через раствор этил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (0,10 г, 0,39 ммоль) в EtOH (3 мл) при 20°C в течение 15 мин. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-карбонитрил

К раствору трет-бутил (3-карбамоил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)карбамата (20 мг, 0,088 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 20°C добавляют трихлорид фосфора (27 мг, 0,17 ммоль) и каплю ДМФ. Смесь перемешивают при 40°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют водой, обрабатывают 2N NaOH до pH=8 и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 10: (R и S)-4,4-дифтор-5-метилазепан гидрохлорид



Стадия 1: 1-(трет-бутил)-4-этил 4-метил-5-оксоазепан-1,4-дикарбоксилат

К раствору 1-(трет-бутил) 4-этил 5-оксоазепан-1,4-дикарбоксилата (1,0 г, 3,50 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляют NaH (0,14 г, 3,5 ммоль) при 0°C в течение 1 мин. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, MeI (0,79 мл, 13 ммоль) добавляют к смеси при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-4% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил-4-метил-5-оксоазепан-1-карбоксилат

Смесь KOH (4,2 мл, 8,3 ммоль) и 1-(трет-бутил) 4-этил 4-метил-5-оксоазепан-1,4-дикарбоксилата (0,50 г, 1,7 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

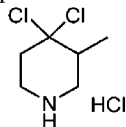
Стадия 3: трет-бутил-4,4-дифтор-5-метилазепан-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил 4-метил-5-оксоазепан-1-карбоксилата (0,37 г, 1,6 ммоль) и BAST (0,90 мл, 4,9 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 55°C в течение 12 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, концентрируют и фильтруют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-4% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R и S)-4,4-дифтор-5-метилазепан гидрохлорид

Смесь трет-бутил 4,4-дифтор-5-метилазепан-1-карбоксилата (0,30 г, 1,2 ммоль) в MeOH (2 мл) и HCl/диоксане (2 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 11: 4,4-дихлор-3-метилпиперидин гидрохлорид



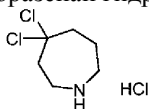
Стадия 1: Бензил-4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

Хлорид вольфрама(VI) (1,6 г, 4,1 ммоль) добавляют к раствору бензил 3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (0,34 г, 1,4 ммоль) в ДХМ (16 мл). Смесь нагревают при 40°C в течение 10 мин, затем гасят водным раствором карбоната натрия (насыщенным) и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4,4-дихлор-3-метилпиперидин гидрохлорид

Раствор бензил 4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,39 г, 1,3 ммоль) в EtOH добавляют к суспензии Pd-C (0,14 г, 0,13 ммоль) в дегазированном азотом EtOH (13 мл всего). Смесь вакуумируют и обратно заполняют водородом и затем перемешивают под баллоном водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь продувают азотом и затем фильтруют через слой Celite™. Фильтрат обрабатывают 4M HCl (1,6 мл, 6,4 ммоль) в диоксане, перемешивают в течение 10 мин и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 12: 4,4-дихлоразепан гидрохлорид



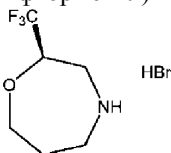
Стадия 1: бензил-4,4-дихлоразепан-1-карбоксилат

Хлорид вольфрама(IV) (1,2 г, 3,1 ммоль) добавляют к раствору бензил 4-оксоазепан-1-карбоксилата (0,26 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (10 мл). Смесь нагревают при 40°C в течение 10 мин, затем гасят водным раствором карбоната натрия (насыщенным) и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4,4-дихлоразепан гидрохлорид

Раствор бензил 4,4-дихлоразепан-1-карбоксилата (0,12 г, 0,40 ммоль) в EtOH добавляют к суспензии Pd-C (43 мг, 0,040 ммоль) в дегазированном азотом EtOH (4 мл всего). Смесь вакуумируют и обратно заполняют водородом, затем перемешивают под баллоном водорода в течение 1 ч. Смесь продувают азот и затем фильтруют через слой Celite™. Фильтрат обрабатывают 4M HCl (0,50 мл, 2,0 ммоль) в диоксане, перемешивают в течение 10 мин и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 13: (R)-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан гидробромид



Стадия 1: (R)-3-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)пропан-1-ол

(R)-2-(трифторметил)оксиран (3,7 г, 33 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-амино-1-пропанола (2,5 г, 33 ммоль) в ТГФ (33 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем нагревают до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Затем смесь концентрируют и азеотропируют ТГФ с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R)-N-(3-гидроксипропил)-4-метил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бензолсульфонамид

Тозил-Cl (6,7 г, 35 ммоль) добавляют к раствору (R)-3-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)пропан-1-ола (6,0 г, 32 ммоль) и ТЭА (8,9 мл, 64 ммоль) в дихлорметане (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем нагревают до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

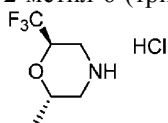
Стадия 3: (R)-4-тозил-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан

К перемешиваемому раствору (R)-N-(3-гидроксипропил)-4-метил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бензолсульфонамида (4,0 г, 12 ммоль) в ТГФ (120 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (1,2 г, 29 ммоль). Смесь перемешивают 5 мин, затем обрабатывают 1-(п-толуолсульфонил)имидазола (2,6 г, 12 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревают до температуры окружающей среды в течение 16 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (R)-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан гидробромид

К смеси (R)-4-тозил-2-(трифторметил)-1,4-оксазепана (3,0 г, 9,3 ммоль) и фенола (1,6 мл, 19 ммоль) при комнатной температуре добавляют HBr в AcOH (1,7 мл, 9,3 ммоль). Смесь нагревают до 80°C в течение 6 ч. Затем смесь охлаждают до температуры окружающей среды, концентрируют при пониженном давлении и азеотропируют толуолом. Полученный остаток растирают с Et_2O , собирают фильтрацией, промывают Et_2O и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 14: (2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид



Стадия 1: (R)-3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

К раствору трифторметансульфоната лития (1,4 г, 9,2 ммоль) в ацетонитриле (23 мл) добавляют (R)-(+)-3,3,3-трифтор-1,2-эпоксипропан (5,5 г, 49 ммоль) медленно при -10°C. Через 5 мин медленно добавляют бензиламин (5,1 мл, 47 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей

среды в течение 18 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-бензил-2-бром-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пропанамид

К раствору (R)-3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,0 г, 14 ммоль) в ДХМ (55 мл) добавляют ТЭА (2,5 мл, 18 ммоль), затем 2-бромпропионил хлорид (1,5 мл, 15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем нагревают до температуры окружающей среды в течение 4 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток суспендируют в EtOAc, фильтруют через слой силикагеля, промывают EtOAc и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (6R)-4-бензил-2-метил-6-(трифторметил)морфолин-3-он

К перемешиваемому раствору N-бензил-2-бром-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пропанамид (4,0 г, 11 ммоль) в ТГФ (45 мл) при 0°C добавляют порциями NaH (0,68 г, 17 ммоль). Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 3 ч. Затем смесь разбавляют 1/2 насыщенным раствором соли и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через слой Celite™, промывая дихлорметаном, и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

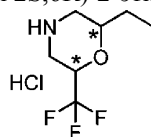
Стадия 4: (2S,6R)-4-бензил-2-метил-6-(трифторметил)морфолин

К раствору (6R)-4-бензил-2-метил-6-(трифторметил)морфолин-3-она (3,0 г, 11 ммоль) в ТГФ (55 мл) при температуре окружающей среды добавляют АГЛ (11 мл, 22 ммоль) порциями в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждают до кт. Смесь затем разбавляют простым эфиром, охлаждают до 0°C и медленно обрабатывают водой (0,9 мл), затем 15% водным гидроксидом натрия (0,9 мл) и затем водой (2,7 мл). Затем смесь нагревают до температуры окружающей среды при перемешивании в течение 15 мин, затем обрабатывают безводным сульфатом магния и перемешивают в течение 1 ч. Полученную смесь фильтруют для удаления твердого вещества, и фильтровальную лепешку промывают Et₂O. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: (2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид

К перемешиваемому раствору (2S,6R)-4-бензил-2-метил-6-(трифторметил)морфолина (0,30 г, 1,2 ммоль) в ДХЭ (1,2 мл) добавляют ACE-Cl (0,13 мл, 1,2 ммоль). Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждают до кт и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который растворяют в MeOH (1,2 мл). Полученную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют с получением остатка, который растирают с Et₂O:гексаном (~1:3) с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтруют, собирают и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 15: (2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид



Стадия 1: N-бензил-2-бром-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бутанамид

К раствору 3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (1,2 г, 5,2 ммоль) и ТЭА (2,2 мл, 16 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляют по каплям 2-бромбутаноилхлорид (1,0 г, 5,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин, затем нагревают до 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (18-25% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4-бензил-2-этил-6-(трифторметил)морфолин-3-он

К перемешиваемой суспензии NaH (0,17 г, 4,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют раствор N-бензил-2-бром-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)бутанамид (1,4 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают MeOH (0,5 мл) до превращения выделения газа. Смесь концентрируют при пониженном давлении до остатка, который растворяют в воде и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: (2R,6S и 2S,6R)-4-бензил-2-этил-6-(трифторметил)морфолин

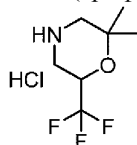
К перемешиваемому раствору 4-бензил-2-этил-6-(трифторметил)морфолин-3-она (1,2 г) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют по каплям BH₃·ТГФ (21 мл, 21 ммоль). Смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч, затем охлаждают до кт и гасят добавлением по каплям MeOH (5 мл). Реакционную смесь концентрируют

при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в MeOH (50 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: (2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид

К раствору (2R,6S и 2S,6R)-4-бензил-2-этил-6-(трифторметил)морфолина (0,40 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота добавляют Pd/C (0,078 г, 0,073 ммоль). Смесь дегазируют и обратно заполняют водородом (три раза). Затем смесь перемешивают под водородом (50 ф/кв.д) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат обрабатывают HCl/EtOAc и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 16: 2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид



Стадия 1: 3-(бензил(2-метилаллил)амино)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

К смеси 3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (2,2 г, 10 ммоль), K₂CO₃ (2,8 г, 20 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют 3-бром-2-метилпроп-1-ен (1,8 г, 13 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 16 ч, затем фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

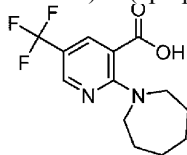
Стадия 2: 4-бензил-2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолин

К раствору Hg(OAc)₂ (0,50 г, 1,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) добавляют 3-(бензил(2-метилаллил)амино)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (0,42 г, 1,5 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 3 ч. Затем смесь обрабатывают NaOH (1,2 мл, 3,1 ммоль, 2,5 М в воде), затем NaBH₄ (67 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч, затем экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (3% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолин гидрохлорид

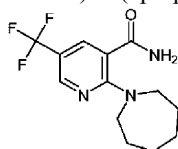
К раствору 4-бензил-2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолина (0,25 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота добавляют Pd/C (49 мг). Смесь дегазируют и обратно заполняют водородом (три раза). Реакционную смесь перемешивают под водородом (55 ф/кв.д) при 15°C в течение 12 ч, затем фильтруют. Фильтрат обрабатывают HCl/EtOAc (1 мл) и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 17: 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновая кислота



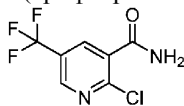
К смеси 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,50 г, 2,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют K₂CO₃ (0,92 г, 6,6 ммоль) и гексаметиленмин (0,26 г, 2,7 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем смесь разбавляют EtOAc, промывают 5% водным AcOH и насыщенным раствором соли, затем сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 18: 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



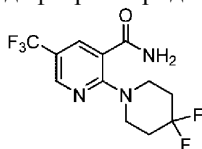
К раствору 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,20 г, 0,69 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляют триэтиламин (0,19 мл, 1,4 ммоль), ГАТУ (0,32 г, 0,83 ммоль) и гидрохлорид аммония (56 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 12 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% петролейный эфир/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 19: 2-хлор-5-(трифторметил)никотинамид



Смесь $(\text{COCl})_2$ (0,093 мл, 1,1 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении, растворяют в ТГФ (10 мл) и обрабатывают $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,0 мл, 36 ммоль) при 20°C в течение 2 ч. Смесь экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 20: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 3-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин

К раствору 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (48 г, 180 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (36 г, 230 ммоль) в NMP добавляют триэтиламин (47 г, 460 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 1 ч, затем охлаждают до кт и разбавляют в EtOAc. Органический слой промывают водой, лимонной кислотой, затем насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

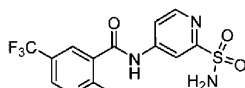
Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинитрил

К раствору 3-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина (40 г, 120 ммоль) в дегазированном ДМА (400 мл) добавляют хлорид аллилпалладия(II) (1,3 г, 3,5 ммоль), Xantphos (4,0 г, 7,0 ммоль) и ферроцианид калия (20 г, 46 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч, затем фильтруют через диатомит при промывании EtOAc. Фильтрат промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинитрила (35 г, 120 ммоль) в ДХЭ в атмосфере азота добавляют $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, затем N,N-диэтилгидроксиламин и трифторметансульфоновую кислоту. Смесь нагревают до 50°C в течение 2 ч, затем гасят в воде и экстрагируют ДХМ. Органические слои промывают лимонной кислотой, затем насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который суспендируют в 1:1 Et_2O и петролейном эфире и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 21: 2-хлор-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



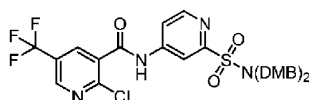
Стадия 1: трет-бутил трет-бутил((4-(2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (0,81 г, 3,6 ммоль) и трет-бутил (4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (1,2 г, 3,6 ммоль) в пиридине (18 мл) при 0°C добавляют POCl_3 (0,37 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят раствором соли (насыщенным) и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан над 15 объемами колонки с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-хлор-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

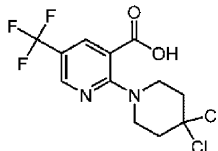
К перемешиваемому раствору трет-бутил трет-бутил((4-(2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (1,7 г, 3,1 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0°C добавляют ТФК (6,3 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным водным NaHCO_3 , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток нагревают до 80°C в EtOAc, затем охлаждают до кт. Полученное твердое вещество фильтруют с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 22: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-хлор-5-(трифторметил)никотинамид



К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,20 г, 0,89 ммоль) и 4-амино-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (0,42 г, 0,89 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляют POCl_3 (0,083 мл, 0,89 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (25-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 23: 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновая кислота



Стадия 1: метил 2-(4-оксопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинат

Смесь метил 2-хлор-5-(трифторметил)никотината (0,27 г, 1,1 ммоль), пиперидин-4-она гидрохлорида (0,15 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,59 мл, 3,4 ммоль) в NMP (5,6 мл) нагревают при 70°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасят водным одноосновным фосфатом калия (насыщенным) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

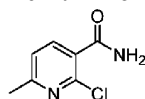
Стадия 2: метил 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинат

Хлорид вольфрама(IV) (1,2 г, 2,8 ммоль) добавляют к раствору метил 2-(4-оксопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотината (0,29 г, 0,95 ммоль) в ДХМ (19 мл). Смесь нагревают при 40°C в течение 10 мин, затем разбавляют ДХМ. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновая кислота

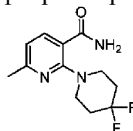
К раствору метил 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотината (0,28 г, 0,78 ммоль) в MeOH (3,9 мл) добавляют 1M NaOH (1,6 мл, 1,6 ммоль). Смесь нагревают при 100°C в течение 5 мин при облучении микроволнами. Затем смесь гасят хлористоводородной кислотой (1M) и экстрагируют этилацетатом. Органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 24: 2-хлор-6-метилникотинамид



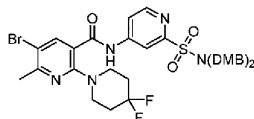
Смесь $(\text{COCl})_2$ (3,8 мл, 44 ммоль) и 2-хлор-6-метилникотиновой кислоты (5,0 г, 29 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который обрабатывают ТГФ (30 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 мл) при 20°C в течение 2 ч. Полученную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 25: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид



К раствору 2-хлор-6-метилникотинамида (3,0 г, неочищенный) в NMP (50 мл) добавляют DIPEA (2,3 г, 18 ммоль) и 4,4-дифторпиперидин гидрохлорид (2,8 г, 18 ммоль). Смесь перемешивают при 160°C в течение 3 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид



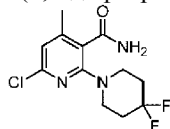
Стадия 1: 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (1,3 г, 5,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (1,1 г, 6,1 ммоль). Смесь перемешивают при 11°C в течение 2 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-22% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

К раствору 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (200 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляют 4-бром-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (150 мг, 0,45 ммоль), Xantphos-Pd-G2 (33 мг, 0,037 ммоль) и Cs_2CO_3 (365 мг, 1,1 ммоль) в инертной атмосфере в перчаточной камере. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамид



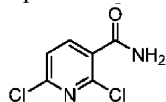
Стадия 1: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинитрил

К смеси 2,6-дихлор-4-метилникотинитрила (50 мг, 0,27 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют K_2CO_3 (0,11 г, 0,80 ммоль) и 4,4-дифторпиперидин гидрохлорид (46 мг, 0,29 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают при 10°C в течение 1 ч, затем при 90°C в течение 16 ч. Затем смесь растворяют в воде и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/этилацетат=10/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамид

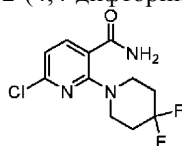
К смеси 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинитрила (0,42 г, 1,6 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляют K_2CO_3 (0,65 г, 4,7 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем добавляют перекись водорода (0,53 г, 7,8 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч, затем растворяют в воде и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 28: 2,6-дихлорникотинамид



К смеси 2,6-дихлорникотиновой кислоты (10 г, 52 ммоль) и $(\text{COCl})_2$ (6,8 мл, 78 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют ДМФ (0,040 мл, 0,52 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в ТГФ (20 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 мл) и смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

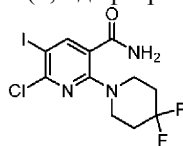
Промежуточное соединение 29: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамид



Смесь DIPEA (1,5 мл, 8,8 ммоль), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (0,55 г, 3,5 ммоль) и 2,6-дихлорникотинамида (0,56 г, 2,9 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивают при 130°C в течение 10 ч. Затем смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным

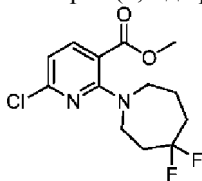
раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-26% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 30: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-йодникотинамид



К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамида (0,30 г, 1,1 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) добавляют NIS (0,73 г, 3,3 ммоль) при 15°C. Смесь перемешивают при 45°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляют EtOAc, промывают водным раствором Na_2SO_3 , насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (33% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 31: метил-6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат



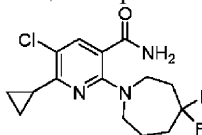
Стадия 1: метил-2,6-дихлорникотинат

К раствору 2,6-дихлорникотиновой кислоты (5,0 г, 26 ммоль) в ДХМ (50 мл) и MeOH (50 мл) добавляют (диазометил)триметилсилан (39 мл, 78 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 13 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-6% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: метил-6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

К раствору метил-2,6-дихлорникотината (1,8 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (15 мл) и ДМФ (15 мл) добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,3 г, 17 ммоль) и 4,4-дифторазепан гидрохлорид (1,5 г, 8,7 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 11 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 32: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид



Стадия 1: метил-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

Смесь метил 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,30 г, 0,98 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (72 мг, 0,098 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (0,36 г, 2,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,41 г, 2,9 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: метил-5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

К раствору метил 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,13 г, 0,42 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) добавляют NCS (0,11 г, 0,84 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем нагревают до 30°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/ПЭ=1/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения.

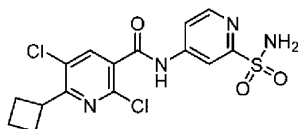
Стадия 3: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновая кислота

Смесь гидрата гидроксида лития (79 мг, 1,9 ммоль) и метил 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,13 г, 0,38 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и воде (1 мл) перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Смесь гасят HCl (1M, 10 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновой кислоты (0,11 г, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют дихлорид оксалила (0,13 г, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который растворяют в ТГФ (2,0 мл) и обрабатывают раствором $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл) в ТГФ (5,0 мл) при 30°C. Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч, затем промывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 33: 2,5-дихлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: метил-2,5-дихлор-6-циклобутилникотинат

К смеси серной кислоты (0,78 мл, 15 ммоль) и циклобутанкарбоновой кислоты (2,8 мл, 29 ммоль) в воде (10 мл) добавляют метил 2,5-дихлорникотинат (3,0 г, 15 ммоль) затем (нитроокси)серебро (0,74 г, 4,4 ммоль). Затем добавляют раствор $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (6,6 г, 29 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 13 ч, затем экстрагируют EtOAc, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2,5-дихлор-6-циклобутилникотиновая кислота

Смесь метил 2,5-дихлор-6-цикло-бутилникотината (2,2 г, 8,5 ммоль) и гидрата гидроксида лития (1,4 г, 34 ммоль) в MeOH (9 мл) и воде (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в воде, подкисляют 1N HCl до pH ~3 и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

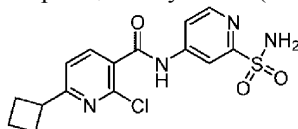
Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-(2,5-дихлор-6-циклобутилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К смеси 2,5-дихлор-6-циклобутилникотиновой кислоты (1,6 г неочищенный) и трет-бутил((4-аминопиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамата (2,1 г, 6,5 ммоль) в пиридине (8 мл) при 0°C добавляют по каплям POCl_3 (1,2 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2,5-дихлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

Смесь трет-бутил трет-бутил((4-(2,5-дихлор-6-циклобутилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (2,5 г неочищенный) и ТФК (3 мл) в дихлорметане (9 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 34: 2-хлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2-хлор-6-циклобутилникотинитрил

К раствору 2-хлорникотинитрила (6,0 г, 43 ммоль) и циклобутанкарбоновой кислоты (8,7 г, 87 ммоль) в воде (20 мл) добавляют AgNO_3 (2,2 г, 13 ммоль) и $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20 г, 87 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 60 мин, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-хлор-6-циклобутилникотинамид

К смеси 2-хлор-6-циклобутилникотинитрила (0,60 г, 3,1 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляют K_2CO_3 (0,86 г, 6,2 ммоль), затем H_2O_2 (0,55 мл, 6,2 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

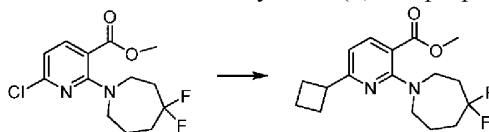
Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-хлор-6-циклобутил-никотинамид

К раствору 2-хлор-6-циклобутилникотинамида (0,40 г, 1,9 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,9 г, 5,7 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (1,1 г, 2,1 ммоль) и XantPhos Pd G2 (0,17 г, 0,19 ммоль). Смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза, затем перемешивают при 20°C в течение 13 ч. Смесь затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-хлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

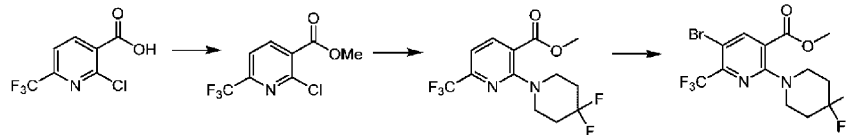
К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-хлор-6-циклобутил-никотинамида (0,67 г, 1,0 ммоль) в дихлорметан (5 мл) добавляют ТФК (5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 35: метил-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат



Смесь йодид никеля(II) (61 мг, 0,20 ммоль), пиридин-2,6-бис(карбоксимидамида) (32 мг, 0,20 ммоль) и цинка (0,26 г, 3,9 ммоль) загружают в пробирку и пробирку вакуумируют и обратно заполняют азотом. Добавляют ДМА (4 мл) и смесь перемешивают в течение 5 мин при 25°C. Раствор метил 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,30 г, 0,98 ммоль), бромциклобутана (0,27 г, 2,0 ммоль) и йодида натрия (0,30 г, 2,0 ммоль) в ДМА (4 мл) добавляют к смеси. Смесь нагревают до 100°C в течение 13 ч. Затем смесь фильтруют, и фильтрат разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 36: метил 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат



Стадия 1: метил-2-хлор-6-(трифторметил)никотинат

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,50 г, 2,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) и MeOH (1,1 мл) при 25°C в атмосфере азота добавляют по каплям (триметилсилил)диазометан (1,8 мл, 3,6 ммоль; 2М в диэтиловом эфире). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь гасят AcOH (76 мкл, 1,3 ммоль) и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой, насыщенным NaHCO_3 , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

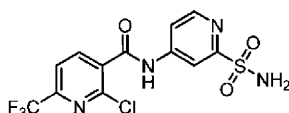
Стадия 2: метил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-хлор-6-(трифторметил)никотината (0,28 г, 1,2 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (12 мл) добавляют 4,4-дифторпиперидин (0,15 мл, 1,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,32 г, 2,3 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч, затем охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: метил-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотината (0,10 г, 0,31 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) при 25°C добавляют NBS (66 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным NaHCO_3 , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 37: 2-хлор-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид



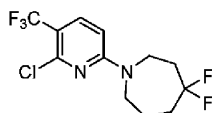
Стадия 1: трет-бутил трет-бутил((4-(2-хлор-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль) и трет-бутил(4-аминопиридин-2-ил)сульфонил (трет-бутил)карбамата (1,5 г, 4,4 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляют POCl_3 (1,2 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C 10 мин, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-хлор-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

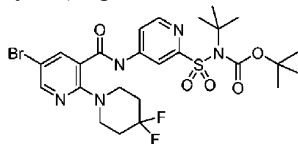
К смеси трет-бутил трет-бутил((4-(2-хлор-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (1,0 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (16 мл) добавляют ТФК (8,0 мл, 104 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 38: 1-(6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан



Смесь 2,6-дихлор-3-(трифторметил)пиридина (3,0 г, 14 ммоль), DIPEA (7,3 мл, 42 ммоль) и 4,4-дифторазепана гидрохлорида (2,9 г, 17 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 39: трет-бутил((4-(5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил) (трет-бутил)карбамат



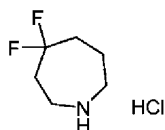
Стадия 1: 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота

К смеси 5-бром-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 34 ммоль) в NMP (80 мл) добавляют DIPEA (14 г, 0,11 моль) и 4,4-дифторпиперидин (4,5 г, 37 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч, затем охлаждают до 0°C, гасят 6M HCl и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат при пониженном давлении с получением остатка, который перекристаллизуют из гексана с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил-N-([4-[5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-амидо]пиридин-2-ил]сульфонил)-N-трет-бутилкарбамат

К раствору 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (9,0 г, 28 ммоль) и трет-бутил (4-аминопиридин-2-ил)сульфонил (трет-бутил)карбамата (9,2 г, 28 ммоль) в пиридине (90 мл) добавляют POCl_3 (3,0 г, 20 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до 0°C, гасят водой и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, промывают насыщенным насыщенным раствором соли и сушат при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (33% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 40: 4,4-дифторазепан гидрохлорид



Стадия 1: трет-бутил-4,4-дифторазепан-1-карбоксилат

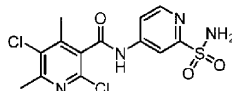
К раствору трет-бутил-4-оксазепан-1-карбоксилата (80 г, 0,38 моль) в ДХМ (0,56 л) при 0°C добавляют по каплям раствор трифторида диэтиламиносеры (240 г, 1,5 моль) в ДХМ (1,4 л). Смесь перемешивают при 0°C в течение 3,5 ч, затем гасят водным раствором карбоната натрия (насыщенный) и экстра-

гируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (6-50% EtOAc /гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4,4-дихлоразепан гидрохлорид

Смесь трет-бутил-4,4-дифторазепан-1-карбоксилата (105 г, 1,0 моль) и 4М HCl в диоксане (1,0 л, 4,0 моль) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 41: 2,5-дихлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинамид

К смеси 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинитрила (1,0 г, 5,0 ммоль) и K_2CO_3 (1,4 г, 10 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют H_2O_2 (0,87 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 1:2) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил трет-бутил((4-(2,5-дихлор-4,6-диметилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

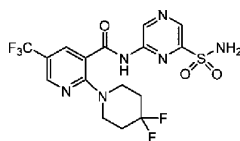
К раствору 2,5-дихлор-4,6-диметилникотинамида (1,0 г, 4,6 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют Cs_2CO_3 (3,0 г, 9,1 ммоль), XantPhos-Pd-G2 (0,41 г, 0,46 ммоль) и трет-бутил((4-бромпиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамат (промежуточное соединение 7, 2,0 г, 5,0 ммоль). Реакционную смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза, затем перемешивают при 100°C в течение 13 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: 2,5-дихлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

Раствор трет-бутил трет-бутил((4-(2,5-дихлор-4,6-диметилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (1,9 г неочищенный) в ДХМ (10 мл) и ТФК (20 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 1:2) с получением указанного в заголовке соединения.

Примеры

Пример 1. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-N-(6-сульфамойлпиазин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: N-(6-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиазин-2-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

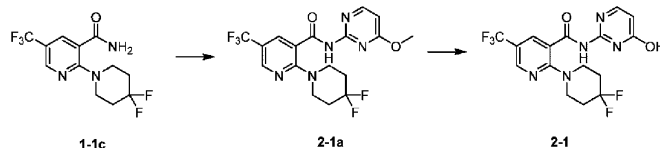
К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 20, 50 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (110 мг, 0,32 ммоль), 6-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиазин-2-сульфонамид (120 мг, 0,243 ммоль) и Brettphos-Pd-G3 (22 мг, 0,024 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч, затем фильтруют, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ EtOAc =2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(6-сульфамойлпиазин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору N-(6-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиазин-2-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (60 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивают при 28°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (45-100% MeCN /вода с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 467,1, найдено 466,9.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 9,71 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,59 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,67-3,70 (м, 4H), 2,04-2,13 (м, 4H).

Пример 2. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-метоксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

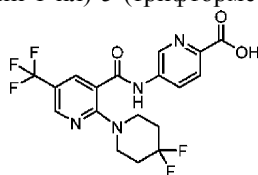
К раствору 2-хлор-4-метоксипиримидина (40 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляют Cs_2CO_3 (0,27 г, 0,83 ммоль), 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (промежуточное соединение 20, 94 мг, 0,30 ммоль) и Brettphos Pd G3 (50 мг, 0,055 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под азотом. Затем смесь очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-метоксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (60 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляют йодид натрия (86 мг, 0,57 ммоль) и TMS-Cl (62 мг, 0,57 ммоль) при 25°C . Через 5 мин смесь нагревают при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь очищают хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 404,1, найдено 404,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CDCl_3): 8,71 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,75 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,52-3,60 (м, 4H), 2,15-2,29 (м, 4H).

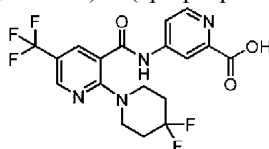
Пример 3. 5-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколиновая кислота



Brettphos Pd G3 (18 мг, 0,019 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 20, 40 мг, 0,13 ммоль), Cs_2CO_3 (130 мг, 0,39 ммоль) и метил 5-бромпиколината (33 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждают до кт, обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (40-100% AcCN/вода с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 431,1, найдено 431,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 9,10 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,59-3,84 (м, 4H), 1,84-2,23 (м, 4H).

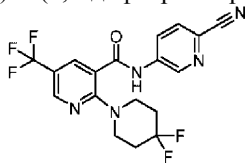
Пример 4. 4-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколиновая кислота



Brettphos Pd G3 (8,8 мг, 9,7 мкмоль) добавляют к перемешиваемой смеси 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 20, 20 мг, 0,065 ммоль), Cs_2CO_3 (63 мг, 0,19 ммоль) и метил 4-бромпиколината (17 мг, 0,078 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждают до кт, обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (40-100% AcCN/вода с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 431,1, найдено 431,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,64 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,31-8,37 (м, 1H), 8,18 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,63-3,75 (м, 4H), 1,96-2,15 (м, 4H).

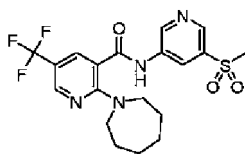
Пример 5. N-(6-Цианопиридин-3-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 20, 20 мг, 0,065 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (63 мг, 0,19 ммоль), 5-бромпиколионитрил (12 мг, 0,065 ммоль) и Brettphos Pd G3 (8,8 мг, 9,7 мкмоль) при перемешивании при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч, затем охлаждают до кт, обрабатывают водой и экстрагируют этилацетат. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (AcCN/вода с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 412,1, найдено 412,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CDCl_3): 10,23 (с, 1H), 8,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,63 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 3,51-3,67 (м, 4H), 2,09-2,28 (м, 4H).

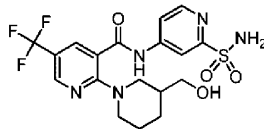
Пример 6. 2-(Азепан-1-ил)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



К раствору 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 18, 30 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (68 мг, 0,21 ммоль), 3-бром-5-(метилсульфонил)пиридин (25 мг) и Brettphos-Pd-G3 (9,5 мг, 10 мкмоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч. Затем смесь фильтруют, разбавляют ДМФ (3 мл) и очищают хроматографией с обращенной фазой (40-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 443,1, найдено 443,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 9,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,81 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,60-3,67 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 1,85 (шс, 4H), 1,55 (шс, 4H).

Пример 7. 2-(3-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 19, 60 мг, 0,27 ммоль) в ДМА (1,0 мл) добавляют пиперидин-3-илметанол (31 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) по каплям при перемешивании при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч, затем обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 1:2) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К раствору 2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (20 мг, 0,066 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляют трет-бутил трет-бутил((4-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)карбамат (23 мг, 0,066 ммоль), карбонат цезия (21 мг, 0,066 ммоль) и Brettphos Pd G3 (60 мг, 0,066 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь затем обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

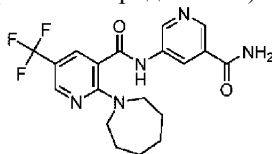
Стадия 3: 2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору трет-бутил трет-бутил((4-(2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (20 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляют ТФК (1,0 мл) по каплям при перемешивании при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения.

ния. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 460,1; найдено 460,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CDCl_3): 10,77 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,40-8,44 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98-7,99 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,63-3,66 (м, 2H), 3,56-3,57 (м, 2H), 2,91-2,98 (м, 2H), 1,84-1,88 (м, 2H), 1,15-1,21 (м, 2H), 0,76-0,77 (м, 1H).

Пример 8. 2-(Азепан-1-ил)-N-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-(азепан-1-ил)-N-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

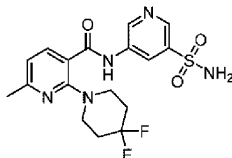
К раствору 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 18, 45 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (100 мг, 0,31 ммоль), 5-бромникотинитрил (29 мг, 0,16 ммоль) и Brettphos-Pd-G3 (14 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(азепан-1-ил)-N-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(азепан-1-ил)-N-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (42 мг, 0,11 ммоль) в ДМСО (3,0 мл) добавляют K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 0 мин, затем нагревают до 30°C и перекись водорода (1,0 мл, 0,11 ммоль) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при 30°C в течение 60 мин. Затем смесь фильтруют, обрабатывают насыщенным раствором Na_2SO_3 (1 мл), фильтруют, разбавляют ДМФ (3 мл) и очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 408,2, найдено 408,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 9,16 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,58-3,69 (м, 4H), 1,84 (шс, 4H), 1,54-1,56 (м, 4H).

Пример 9. 2-(4,4-Дифтор-1-пиперидил)-6-метил-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид



Стадия 1: N-(5-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-3-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

Смесь Cs_2CO_3 (0,19 г, 0,59 ммоль), Brettphos Pd G3 (18 мг, 0,020 ммоль), 5-бром-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-3-сульфонамида (0,13 г, 0,24 ммоль), 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (промежуточное соединение 25, 50 мг, 0,20 ммоль) и диоксана (2 мл) при 20°C продувают потоком азота в течение 2 мин. Пробирку герметично закрывают и нагревают до 100°C в течение 10 ч. Затем смесь охлаждают до кт, гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/ПЭ=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

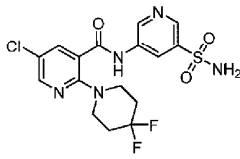
Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(5-сульфамоилпиридин-3-ил)никотинамид (9)

К раствору N-(5-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-3-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (50 мг, 0,070 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляют ТФК (0,027 мл, 0,35 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 412,1, найдено 412,1.

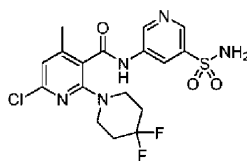
^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,95 (шс, 1H), 8,82 (шд, $J=10,96$ Гц, 2H), 8,32 (д, $J=2,63$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=2,63$ Гц, 1H), 3,52 (шт, $J=5,48$ Гц, 4H), 1,98-2,11 (м, 4H).

Таблица 1

Соединения из примера 10 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза из примера 9.

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
10		5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-N-(5-сульфамонл-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	432,1	431,9

Пример 11. 6-Хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(5-сульфамойлпиридин-3-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(5-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-3-ил)-6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамид

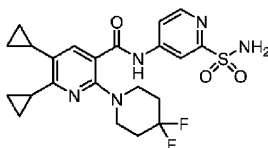
Смесь tBu-Xphos Pd G3 (11 мг, 0,014 ммоль), 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамида (промежуточное соединение 27, 40 мг, 0,14 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (26 мг, 0,28 ммоль), 5-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-3-сульфонамида (0,11 г, 0,21 ммоль) и ТГФ (2,5 мл) при 20°C продувают потоком азота в течение 1 мин, затем герметично закрывают и нагревают до 60°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(5-сульфамойлпиридин-3-ил)никотинамид

К перемешиваемому раствору N-(5-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-3-ил)-6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамида (50 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1,0 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (35-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 446,1, найдено 446,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,76-8,95 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 3,44-3,62 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,72-2,06 (м, 4H).

Пример 12. 5,6-Дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамид

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-йодникотинамида (промежуточное соединение 30, 0,20 г, 0,50 ммоль) в толуоле (5,0 мл) и воде (0,8 мл) добавляют карбонат калия (0,21 г, 1,5 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (0,30 г, 2,0 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (80 мг, 0,069 ммоль) при 15°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамид

Смесь 5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамида (50 мг, 0,16 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (125 мг, 0,23 ммоль), трет-бутоксид натрия (45 мг, 0,47 ммоль) и tBuXphos-Pd-G3 (30 мг, 0,038 ммоль) в ТГФ (2 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 60°C в течение 12 ч, затем разбавляют EtOAc. Органическую фазу

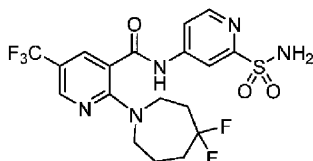
сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

Смесь N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамида (50 мг, 0,064 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) и ТФК (0,5 мл) перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 478,2, найдено 478,1.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,56 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,34-3,39 (м, 4H), 2,51-2,70 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 5H), 0,99-1,13 (м, 6H), 0,59-0,69 (м, 2H).

Пример 13. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 19, 0,50 г, 2,2 ммоль) в ДМА (1 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторазепана (0,57 г, 3,3 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 6,7 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч, затем разбавляют EtOAc и промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (55% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

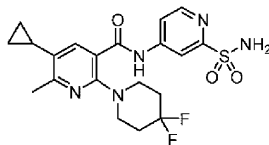
Смесь tBuXphos Pd G3 (49 мг, 0,062 ммоль), 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (200 мг, 0,62 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (120 мг, 1,2 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)пиридин-2-сульфонамида (400 мг, 0,74 ммоль) и ТГФ (2,5 мл) герметично закрывают в пробирке в перчаточной камере в инертной атмосфере и нагревают до 60°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К смеси N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (280 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1,0 мл, 13 ммоль) и перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (33-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 480,1, найдено 480,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,0, 5,2 Гц, 1H), 3,76-3,86 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,26-2,43 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 4H).

Пример 14. 5-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксibenзил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (промежуточное соединение 26, 50 мг, 0,063 ммоль) в толуоле (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляют циклопропилтрифторборат калия (47 мг, 0,32 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (9,2 мг, 0,013 ммоль) и K_2CO_3 (18 мг, 0,13 ммоль) и смесь дегазируют азотом. Смесь затем

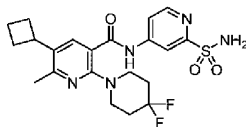
перемешивают при 100°C в течение 12 ч, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (40 мг, 0,053 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивают при 11°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 452,1, найдено 452,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,59 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,46-3,48 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,04-2,13 (м, 4H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,01-1,04 (м, 2H), 0,68-0,71 (м, 2H).

Пример 15. 5-Циклобутил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

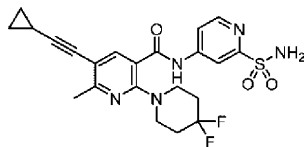
К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (промежуточное соединение 26, 90 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивают при 10°C в течение 2 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-циклобутил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

В пробирку добавляют йодид никеля(II) (7,6 мг, 0,024 ммоль), пиридин-2,6-бис(карбоксимидамид) (4,0 мг, 0,024 ммоль) и цинк (32 мг, 0,49 ммоль) и пробирку вакуумируют и обратно заполняют N₂. Затем добавляют ДМА (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 5 мин при 12°C. Раствор 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида (60 мг, 0,12 ммоль), бромциклобутана (33 мг, 0,24 ммоль) и йодида натрия (37 мг, 0,24 ммоль) в ДМА (0,3 мл) добавляют в пробирку. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 466,2, найдено 466,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,58 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 3,62-3,68 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,41 (м, 2H), 2,05-2,11 (м, 7H), 1,89-1,91 (м, 1H).

Пример 16. 5-(Циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (промежуточное соединение 26, 80 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (1 мл) в атмосфере азота добавляют к смеси этинилциклопропана (6,7 мг, 0,10 ммоль), йодида меди(I) (19 мг, 0,10 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,1 мг, 10 мкмоль) и триэтиламина (100 мг, 1,0 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 13 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

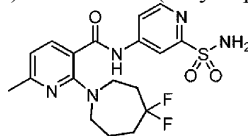
Стадия 2: 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(циклопропил-

этинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (70 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивают при 18°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MСНР m/z (M+H): рассчитано 476,1, найдено 476,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 3,49-3,52 (м, 4H), 2,53 (с, 3H), 1,97-2,06 (м, 4H), 1,51-1,53 (м, 1H), 0,90-0,92 (м, 2H), 0,74-0,77 (м, 2H).

Пример 17. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамид

К перемешиваемой смеси 2-хлор-6-метилникотинамида (промежуточное соединение 24, 0,50 г, 2,9 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторазепана (0,60 г, 3,5 ммоль) добавляют DIPEA (1,5 мл, 8,8 ммоль). Смесь перемешивают при 160°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют в воде и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

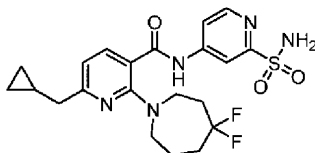
Смесь $t\text{-Bu}$ Xphos-Pd-G3 (0,12 г, 0,15 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,29 г, 3,0 ммоль), 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамида (0,40 г, 1,5 ммоль), трет-бутил (4-бромпиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (0,62 г, 1,8 ммоль) в атмосфере азота суспендируют в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч, затем охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=3:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфоилпиридин-4-ил)никотинамид

К перемешиваемой смеси трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (0,45, 0,77 ммоль, 16-1b) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (2,5 мл, 32 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (18-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MСНР m/z (M+H): рассчитано 426,1, найдено 426,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,56 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,84-7,88 (м, 2H), 6,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,72-3,74 (м, 2H), 3,49-3,51 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,34-2,40 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 4H).

Пример 18. 6-(Циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 2,6-дихлорникотинамида (промежуточное соединение 28, 1,0 г, 5,2 ммоль) в NMP (10 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторазепана (0,99 г, 5,8 ммоль) и DIPEA (2,7 мл, 16 ммоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 3 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (0,10 г, 0,34 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (0,34 г, 1,0 ммоль), циклопропилметилтрифторборат калия (84 мг, 0,52 ммоль) и DTBPF-Pd-G3 (61 мг, 0,069 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч в атмосфере азота. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка,

который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/2) с получением указанного в заголовке соединения.

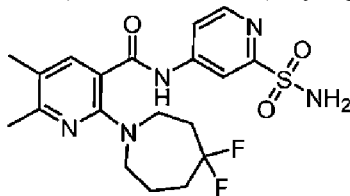
Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (15 мг, 0,048 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (47 мг, 0,14 ммоль), 4-бром-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (39 мг, 0,073 ммоль) и Xantphos-Pd-G2 (4,3 мг, 4,8 мкмоль). Реакционную смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид (18)

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (25 мг, неочищенный) в дихлорметане (3 мл) и ТФК (1 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (39-100% MeCN в воде с 0,1% 10 mM NH₄CO₃, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 466,2, найдено 466,2. ¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,70-3,79 (м, 2H), 3,47 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,63 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,32-2,41 (м, 2H), 1,88-2,08 (м, 4H), 1,04-1,19 (м, 1H), 0,47-0,61 (м, 2H), 0,18-0,31 (м, 2H).

Пример 19. 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: хлорид 2-хлор-5,6-диметилникотиноила 2-гидрокси-5,6-диметилникотиновую кислоту (1,0 г, 6,0 ммоль) медленно добавляют к POCl₃ (5,0 мл, 54 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при 20°C и перемешивают при 100°C в течение 10 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-хлор-5,6-диметилникотинамид

К раствору хлорида 2-хлор-5,6-диметилникотиноила (1,2 г, 5,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют NH₃·H₂O (5,0 мл, 36 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметилникотинамид

К раствору 2-хлор-5,6-диметилникотинамида (0,40 г, 2,2 ммоль) в NMP (5 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторазепана (0,56 г, 3,2 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивают при 200°C в течение 0,5 ч при облучении микроволнами. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан/MeOH=20/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметилникотинамид

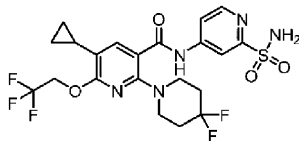
К раствору 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметилникотинамида (0,26 г, 0,92 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют Cs₂CO₃ (0,90 г, 2,7 ммоль), XantPhos Pd G2 (82 мг, 0,092 ммоль) и 4-бром-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (0,59 г, 1,1 ммоль). Смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Затем смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметилникотинамида (0,65 г неочищенный) в дихлорметане (3 мл) добавляют ТФК (3 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (23-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 440,2, найдено 440,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,62-3,70 (м, 2H), 3,34-3,41 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,27-2,39 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,81-2,07 (м, 4H).

Пример 20. 5-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид



Стадия 1: 6-хлор-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамид

К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-йодникотинамида (промежуточное соединение 30, 0,70 г, 1,7 ммоль) в толуоле (10 мл) и воде (1,0 мл) добавляют циклопропилтрифторборат калия (0,52 г, 3,5 ммоль), карбонат калия (0,72 г, 5,2 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,20 г, 0,17 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтанола (0,32 г, 3,2 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют Cs_2CO_3 (0,62 г, 1,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем добавляют 6-хлор-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамид (0,20 г, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и фильтрат очищают хроматографией с обращенной фазой (53-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

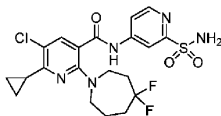
Смесь 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамида (50 мг, 0,13 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (78 мг, 0,14 ммоль), Cs_2CO_3 (0,13 г, 0,39 ммоль) и XantPhos Pd G2 (12 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (1,2 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид (20)

К перемешиваемому раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамида (110 мг неочищенный) в дихлорметане (2 мл) добавляют ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (55-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 536,1, найдено 536,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,95 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,44 (т, J=5,6 Гц, 4H), 1,86-2,20 (м, 5H), 0,89-0,97 (м, 2H), 0,64-0,73 (м, 2H).

Пример 21. 5-Хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

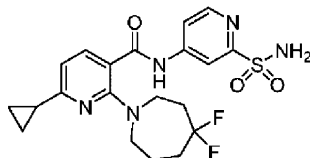
Смесь 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (промежуточное соединение 32, 12 мг, 0,036 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (29 мг, 0,055 ммоль), Cs_2CO_3 (36 мг, 0,11 ммоль), Ruphos Pd G3 (6,1 мг, 7,3 мкмоль) и диоксан (1,5 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 70°C в течение 2,5 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид (21)

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (15 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 20 мин. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (43-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 486,1, найдено 486,0.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,55-8,58 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,86-7,87 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,65-3,67 (м, 2H), 3,38-3,41 (м, 2H), 2,31-2,52 (м, 1H), 2,28-2,32 (м, 2H), 1,91-1,97 (м, 4H), 1,06-1,10 (м, 4H).

Пример 22. 6-Циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

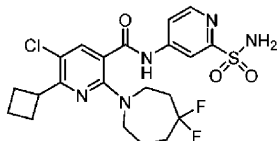
Смесь 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (промежуточное соединение 32, 12 мг, 0,036 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметокси-бензил)пиридин-2-сульфонамида (29 мг, 0,055 ммоль), Cs₂CO₃ (36 мг, 0,119 ммоль), Ruphos Pd G3 (6,1 мг, 7,3 мкмоль) и диоксана (1,5 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 70°C в течение 5 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (20 мг, 0,027 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (37-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+K): рассчитано 452,1, найдено 452,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,53 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,63-3,66 (м, 2H), 3,36-3,39 (м, 2H), 2,23-2,33 (м, 2H), 1,90-2,03 (м, 5H), 0,93-1,02 (м, 4H).

Пример 23. 5-Хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: метил-5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

Смесь NCS (0,11 г, 0,80 ммоль) и метил-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (промежуточное соединение 35, 0,13 г, 0,40 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем при 30°C в течение 12 ч. Смесь затем обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=5/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновая кислота

Смесь гидрата гидроксида лития (76 мг, 1,8 ммоль) и метил 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (130 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (2,5 мл) и воде (1 мл) перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь гасят HCl (1M, 10 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновой кислоты (0,11 г неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляют дихлорид оксалила (0,12 г, 0,96 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который обрабатывают раствором NH₃·H₂O (0,5 мл) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 30°C в

течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

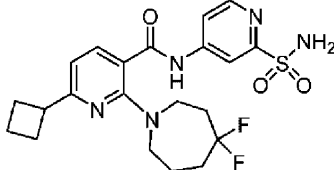
Смесь 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (50 мг, 0,14 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (0,12 г, 0,22 ммоль), Cs_2CO_3 (0,14 г, 0,44 ммоль), Ruphos Pd G3 (24 мг, 0,029 ммоль) и диоксана (3 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид (23)

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (0,13 г, 0,071 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,4 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 500,1, найдено 500,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,53 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 3,91-3,99 (м, 1H), 3,75-3,78 (м, 2H), 3,40-3,43 (м, 2H), 2,29-2,43 (м, 6H), 1,87-2,13 (м, 6H).

Пример 24. 6-Циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновая кислота

Смесь гидрата гидроксида лития (32 мг, 0,77 ммоль) и метил 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (промежуточное соединение 35, 50 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и воде (1 мл) перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Затем смесь гасят HCl (1M, 10 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновой кислоты (45 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляют дихлорид оксалила (55 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который растворяют в ТГФ (2 мл) и обрабатывают раствором $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

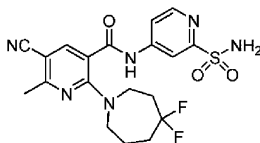
Смесь 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (30 мг, 0,097 ммоль), Cs_2CO_3 (95 мг, 0,29 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (78 мг, 0,14 ммоль), Ruphos Pd G3 (16 мг, 0,019 ммоль) и диоксана (3 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид (24)

Смесь N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (60 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФК (0,4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (23-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 466,2, найдено 466,0.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,53 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,75-3,77 (м, 2H), 3,58-3,60 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 2,30-2,39 (м, 6H), 1,93-1,97 (м, 6H).

Пример 25. 2-(5,5-Дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: Этил-5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинат

К перемешиваемому раствору этил 2-хлор-5-циано-6-метилникотината (0,50 г, 2,2 ммоль) и 4,4-дифторазепана (0,45 г, 3,3 ммоль) в NMP (15 мл) добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,86 г, 6,7 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотиновая кислота

К перемешиваемому раствору этил 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотината (0,70 г, 2,2 ммоль) и этанола (8,7 мл) добавляют 1N NaOH (2,2 мл, 2,2 ммоль). Смесь перемешивают при 55°C в течение 4 ч. Затем смесь подкисляют 0,1 N HCl и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамид

К раствору оксалилхлорида (1,9 мл, 3,8 ммоль) и 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотиновой кислоты (0,75 г, 2,5 ммоль) в ДХМ (6,4 мл) добавляют каплю ДМФ. Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который растворяют в ТГФ (6,4 мл) и обрабатывают гидроксидом аммония (1,8 мл, 13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-(N-(2,4-диметоксибензил)-N-(2,5-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-метилникотинамид

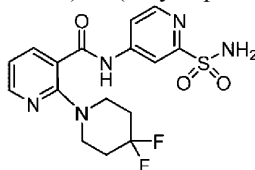
Смесь 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамида (0,60 г, 2,0 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (1,3 г, 2,4 ммоль), Xantphos Pd G3 (0,48 г, 0,51 ммоль) и карбоната цезия (1,3 г, 4,1 ммоль) в диоксане (2,0 мл) продувают азотом в течение 2 мин. Смесь нагревают при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 ч. Затем смесь разбавляют EtOAc, промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К перемешиваемому раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-циано-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамида (0,60 г, 0,80 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляют ТФК (3,1 мл, 40 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч и затем гасят MeOH. Полученную смесь перемешивают в течение 5 мин, затем фильтруют для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток растворяют в EtOAc. Органический слой промывают насыщенным NaHCO_3 , насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 451,1, найдено 451,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 11,11 (с, 1H), 8,60 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,42 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,32 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 2H).

Пример 26. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: Метил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинат

Суспензию метил 2-фторникотината (0,12 г, 0,77 ммоль) и карбоната калия (0,13 г, 0,93 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (3,9 мл) обрабатывают 4,4-дифторпиперидином (0,096 мл, 0,85 ммоль). Смесь

перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотината (0,18 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) и MeOH (0,71 мл) добавляют водным LiOH (0,85 мл, 0,85 ммоль, 1M). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют в воде, подкисляют 1 N HCl и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

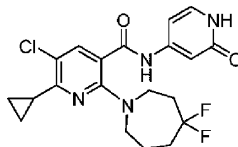
К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотиновой кислоты (0,075 г, 0,31 ммоль) и трет-бутил (4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (0,10 г, 0,31 ммоль) в пиридине (1,5 мл) при 0°C добавляют POCl_3 (32 мкл, 0,34 ммоль) по каплям через шприц и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь медленно гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфоамилпиридин-4-ил)никотинамид (26)

Раствор трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (65 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) обрабатывают ТФК (0,45 мл, 5,9 ммоль) и смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток суспендируют в насыщенном NaHCO_3 и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 398,1, найдено 398,1.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,35 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 3,52-3,46 (м, 4H), 2,05 (м, 4H).

Пример 27. 5-Хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: метил-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

Смесь метил-6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (промежуточное соединение 31, 0,30 г, 0,98 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (72 мг, 0,098 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (0,36 г, 2,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,41 г, 2,9 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) вакуумируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: метил-5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат

Смесь NCS (0,11 г, 0,84 ммоль) и метил-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,13 г, 0,42 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем нагревают при 30°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/ПЭ=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновая кислота

Смесь метил-5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (0,20 г, 0,58 ммоль) и $\text{Li}\cdot\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,15 г, 3,5 ммоль) в MeOH (6 мл) и воде (0,2 мл) перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Затем смесь обрабатывают HCl/MeOH до pH ~6 и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

К раствору 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотиновой кислоты (0,14 г, 0,42 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют дихлорид оксалила (0,11 мл, 1,3 ммоль). Смесь перемешивают

при 30°C в течение 1 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в ТГФ (2 мл) и обрабатывают раствором $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл) в ТГФ (5,0 мл) при 30°C. Смесь перемешивают при 30°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (42-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-метоксипиридин-4-ил)никотинамид

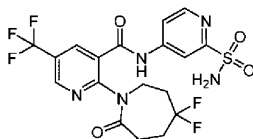
Смесь 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (50 мг неочищенный), t-BuONa (0,23 мл, 0,45 ммоль), 4-хлор-2-метоксипиридина (35 мг, 0,24 ммоль) и t-BuXPhos Pd G3 (10 мг, 0,015 ммоль) в ТГФ (10 мл) дегазируют и повторно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 60°C в течение 12 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамид (27)

Смесь 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-метоксипиридин-4-ил)никотинамида (60 мг, 0,14 ммоль), KI (35 мг, 0,21 ммоль), MeCN (1 мл) и TMSCl (0,053 мл, 0,41 ммоль) нагревают до 70°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (37-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 423,1, найдено 422,9.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 7,71 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,87-6,93 (м, 1H), 3,58-3,67 (м, 2H), 3,35 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,53 (м, 1H), 2,19-2,35 (м, 2H), 1,84-2,02 (м, 4H), 0,98-1,11 (м, 4H).

Пример 28. 2-(5,5-Дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: метил-2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинат

К суспензии 5,5-дифтор-2-азепанона (0,11 г, 0,71 ммоль) в ДМФ (3,5 мл) добавляют NaN (43 мг, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют метил 2-хлор-5-(трифторметил)никотинат (0,17 г, 0,71 ммоль). Смесь перемешивают 16 ч, затем гасят хлористоводородной кислотой (1M) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотината (49 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (350 мкл) и воде (350 мкл) добавляют моногидрат гидроксида лития (12 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, затем гасят хлористоводородной кислотой (1M) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К раствору 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (44 мг, 0,13 ммоль) и трет-бутил (4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (43 мг, 0,13 ммоль) в пиридине (650 мкл) при 0°C добавляют POCl_3 (13 мкл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивают 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

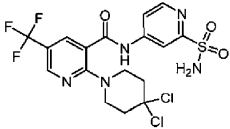
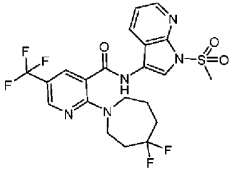
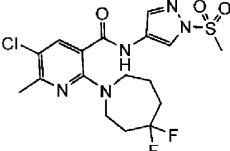
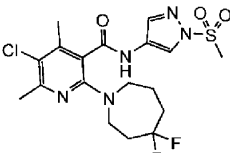
К раствору трет-бутил трет-бутил((4-(2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (40 мг, 0,062 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляют ТФК (0,31 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь гасят водным раствором карбоната натрия (насыщенный) и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

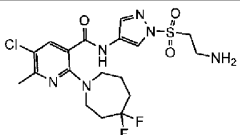
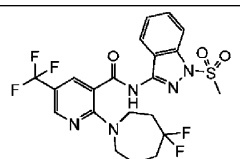
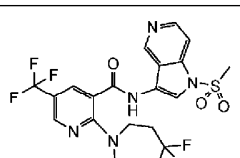
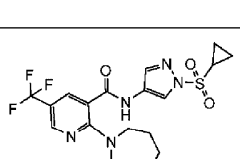
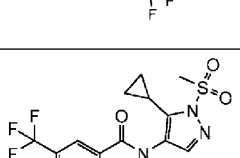
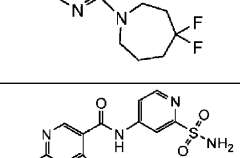
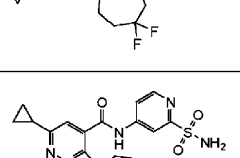
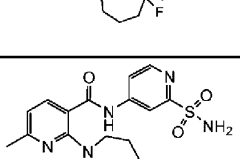
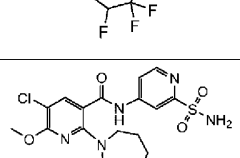
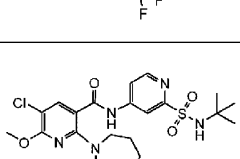
ке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 494,1, найдено 494,1.

1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, $DMCO-d_6$): 11,30 (с, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,43 (с, 2H), 4,19 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,16 (м, 2H).

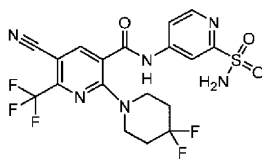
Таблица 2

Соединения из примеров 29-42 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 28

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. $[M+H]^+$	Найдено $[M+H]^+$
29		2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	498,0	498,1
30		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	518,1	518,3
31		5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид	448,1	448,3
32		5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-4,6-диметил-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид	462,1	462,3

33		N-{1-[(2-аминоэтил)сульфонил]-1H-пиразол-4-ил}-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид	477,1	477,4
34		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-индазол-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	518,1	518,3
35		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	518,1	518,5
36		N-[1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	494,1	494,3
37		N-[5-циклопропил-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	508,1	508,4
38		2-циклопропил-4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид	453,1	453,4
39		6-циклопропил-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридазин-4-карбоксамид	453,1	453,4
40		6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-(3,4,4-трифторазепан-1-ил)никотинамид	444,1	444,4
41		5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид	476,1	476,3
42		N-[2-(трет-бутилсульфамоил)пиридин-4-ил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид	532,1	532,4

Пример 43. 5-Циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: метил-5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат

В перчаточной камере, раствор метил-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотината (промежуточное соединение 36, 96 мг, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) обрабатывают Xphos-Pd-G2 (19 мг, 0,024 ммоль), дицианоцинком (42 мг, 0,37 ммоль) и фосфатом калия (30 мкл, 0,36 ммоль). Колбу герметично закрывают, и реакционную смесь перемешивают под азотом при 70°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют EtOAc и фильтруют через Celite™. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле, (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

Раствор метил-5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотината (82 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (0,94 мл) и MeOH (0,24 мл) обрабатывают LiOH (0,24 мл, 0,24 ммоль, 1,0 М в воде). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют, и полученный остаток растворяют в воде, подкисляют 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-(5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

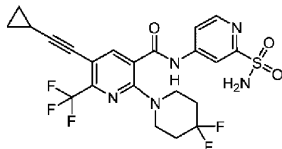
Раствор 5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (77 мг, 0,23 ммоль) и трет-бутил (4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (76 мг, 0,23 ммоль) в пиридине (1,1 мл) при 0°C обрабатывают POCl₃ (0,024 мл, 0,25 ммоль) по каплям через шприц. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч. Затем смесь гасят насыщенным водным NaCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

Раствор трет-бутил трет-бутил((4-(5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (50 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (0,39 мл) обрабатывают ТФК (0,30 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток суспендируют в NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 491,1, найдено 491,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, DMSO-d₆): 11,35 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,49 (с, 2H), 3,73-3,67 (м, 4H), 2,14-2,06 (м, 4H).

Пример 44. 5-(Циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: метил-5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат

В перчаточной камере, в пробирку, содержащую метил-5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинат (промежуточное соединение 36, 62 мг, 0,15 ммоль) и циклопропилацетилен (52 мкл, 0,62 ммоль) добавляют ДМФ (0,77 мл), затем Pd(PPh₃)₄ (8,9 мг, 7,7 мкмоль), йодид меди(I) (1,5 мг, 7,7 мкмоль) и ТЭА (86 мкл, 0,62 ммоль). Пробирку герметично закрывают и нагревают при 40°C в течение 4 ч. Затем смесь разбавляют EtOAc и промывают водой, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

Раствор метил-5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотината

(45 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (0,46 мл) и MeOH (0,12 мл) обрабатывают LiOH (0,12 мл, 0,12 ммоль, 1,0 М в воде). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой, подкисляют 1N HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: трет-бутил трет-бутил((4-(5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

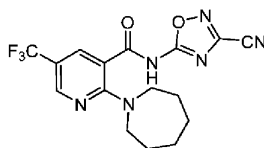
Раствор 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (37 мг, 0,099 ммоль) и трет-бутил(4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (33 мг, 0,099 ммоль) в пиридине (0,49 мл) при 0°C обрабатывают POCl₃ (10 мкл, 0,11 ммоль) по каплям через шприц. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч, затем гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

Раствор трет-бутил трет-бутил((4-(5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (67 мг, 0,098 ммоль) в ДХМ (0,49 мл) обрабатывают ТФК (0,38 мл, 4,9 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют в NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 430,1, найдено 430,3.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, DMSO-d₆): 11,24 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 3,58-3,52 (м, 4H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,01 (д, J=18,2 Гц, 4H), 1,59 (тд, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 0,97-0,89 (м, 2H), 0,76-0,69 (м, 2H).

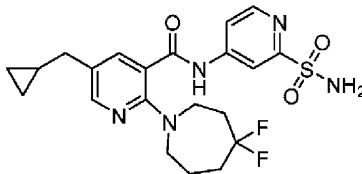
Пример 45. 2-(азепан-1-ил)-N-(3-циано-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид



К раствору 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (промежуточное соединение 17, 20 мг, 0,069 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляют трихлорид фосфора (11 мг, 0,069 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 5 мин, затем добавляют 5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-карбонитрил (7,7 мг) и полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 2,5 ч, затем при 60°C в течение 10 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 381,1, найдено 381,0.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,49 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 3,53-3,55 (м, 4H), 1,85-1,86 (м, 4H), 1,54-1,55 (м, 4H).

Пример 46. 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазапан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: метил-5-бром-2-(4,4-дифторазапан-1-ил)никотинат

К раствору метил-5-бром-2-хлорникотината (0,60 г, 2,4 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляют 4,4-дифторазапан (0,65 г, 4,8 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,2 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: метил-5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазапан-1-ил)никотинат

Смесь метил-5-бром-2-(4,4-дифторазапан-1-ил)никотината (0,50 г, 1,4 ммоль), (циклопропилметил)трифторбората калия (0,46 г, 2,9 ммоль), P(tBu)₃-Pd-G2 (73 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,3 ммоль) в толуоле (5 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до кт, промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический

слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (39-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинат лития

Смесь метил-5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината (75 мг, 0,23 ммоль) и $\text{Li-OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (29 мг, 0,69 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и воде (0,8 мл) перемешивают при 45°C в течение 13 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамид

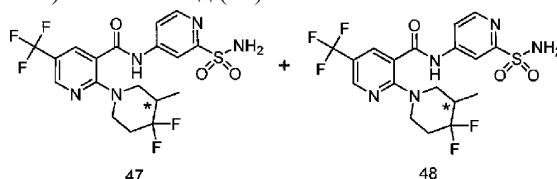
Смесь 4-амино-N,N-бис(2,4-диметокси-бензил)пиридин-2-сульфонамида (90 мг, 0,19 ммоль), Рубор (0,13 г, 0,25 ммоль) и 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотината лития (40 мг неочищенный) в ДМФ (4 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

Смесь N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинамида (13 мг, 0,017 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и ТФК (1 мл) перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (34-100% MeCN в воде с 0,1% 10 mM NH_4CO_3 , C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 466,2, найдено 466,3.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,63-3,72 (м, 2H), 3,42 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,50 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,32 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,87-2,05 (м, 4H), 0,98 (шс, 1H), 0,49-0,57 (м, 2H), 0,23 (кв, J=5,2 Гц, 2H).

Примеры 47 и 48. (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (47) и (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (48)



Стадия 1: (R и S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 21, 75 мг, 0,20 ммоль) в NMP (1 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифтор-3-метилпиперидина (34 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,59 ммоль). Смесь нагревают при 70°C в течение 4 ч, затем гасят водным одноосновным фосфатом калия (насыщенным) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R или S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (47) и (S или R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (48)

(R и S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (77 мг, 0,16 ммоль) очищают препаративной СЖХ (AD-H, 25% EtOH/ CO_2 , 100 бар) с получением указанных в заголовке соединений: энантиомер А (47) [(R или S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид; и энантиомер В (48) [(S или R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид. Энантиомер А (47): MCHP m/z (M+H): рассчитано 480,1, найдено 480,3,

^1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, DMSO-d_6): 11,21 (с, 1H), 8,59 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 3,86 (т, J=13,7 Гц, 2H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,11-2,93 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 3H)]; Энантиомер В (48): MCHP m/z (M+H): рассчитано 480,1, найдено 480,3,

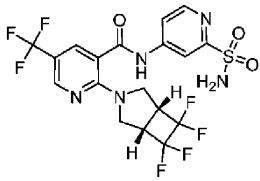
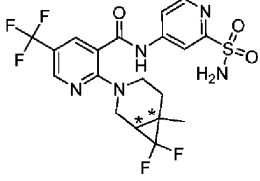
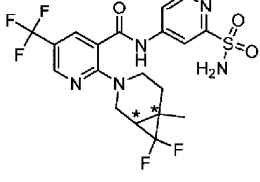
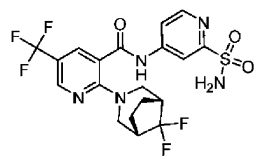
^1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, DMSO-d_6): 11,20 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,1 Гц, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90-7,72 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 3,96-3,75 (м, 2H), 3,23 (т, J=10,9 Гц, 1H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,93 (с, 1H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 3H).

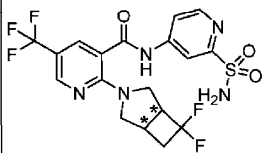
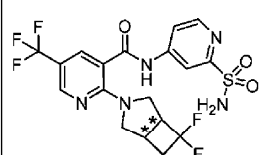
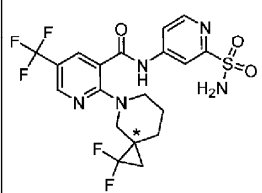
Таблица 3

Соединения из примеров 49-130 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примеров 47 и 48

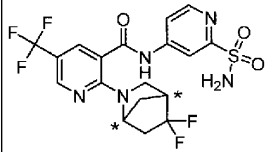
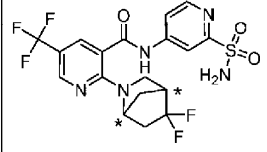
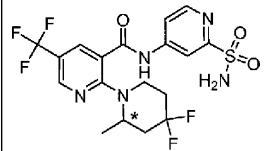
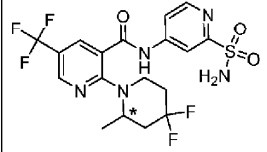
Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
49		(R или S)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	512,1	512,1	хиральный способ I, пик 1
50		(S or R)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	512,1	512,1	хиральный способ I, пик 2
51		2-(4,4-дихлоразепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	512,1	512,1	150°C в течение 10 минут на Стадии 3
52		2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	494,1	494,1	150°C в течение 10 минут на Стадии 3
53		5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-6-метил-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	474,1	474,1	200°C в течение 10 минут на Стадии 3
54		(S или R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид	460,1	460,1	200°C в течение 90 минут на Стадии 3, хиральный способ D, пик 2

55		(S или R)-5-хлор-2- (4,4-дифтор-3- метилпиперидин-1- ил)-6-метил-N-(2- сульфамойлпиридин- 4-ил)никотинамид	460,1	460,1	200°C в течение 90 минут на Стадии 3, хиральны й способ D, пик 1
56		(S или R)-2-(3- метилпиперидин-1- ил)-N-(2- сульфамойлпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	444,1	444,1	100°C в течение 10 минут на Стадии 3; хиральны й способ I, пик 2
57		(R или S)-2-(3- метилпиперидин-1- ил)-N-(2- сульфамойлпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	444,1	444,1	100°C в течение 10 минут на Стадии 3; хиральны й способ I, пик 2
58		N-(2-сульфамойл-4- пиридил)-5- (трифторметил)-2- [(1S,5S или 1R,5R)-1- (трифторметил)-3- азабицикло[3.2.0]гепта н-3-ил]пиридин-3- карбоксамид	510,1	510,1	хиральны й способ D, пик 2
59		N-(2-сульфамойл-4- пиридил)-5- (трифторметил)-2- [(1R,5R или 1S,5S)-1-	510,1	510,1	хиральны й способ D, пик 1

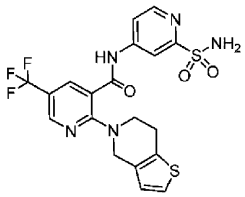
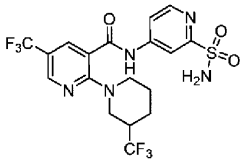
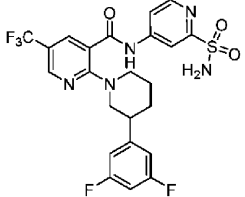
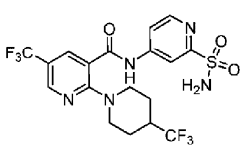
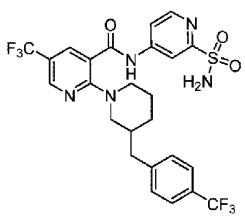
		(трифторметил)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиридин-3-карбоксамид			
60		N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	514,1	514,1	70°C в течение 16 часов на Стадии 3
61		2-[(1S,6S или 1R,6R)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	492,1	492,1	Хиральный способ А, пик 2
62		2-[(1R,6R или 1S,6S)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	492,1	492,1	Хиральный способ А, пик 1
63		2-((1R,5S)-8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)никотинамид	492,1	492,1	150°C в течение 10 минут на Стадии 3

		4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид			
64		2-((1R,5S or 1S,5R)- 6,6-дифтор-3- азабицикло- [3.2.0]гептан-3-ил)-N- (2- сульфамойлпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	478,1	478,1	хиральны й способ D, пик 2
65		2-((1S,5R или 1R,5S)- 6,6-дифтор-3- азабицикло- [3.2.0]гептан-3-ил)-N- (2- сульфамойлпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	478,1	478,1	хиральны й способ D, пик 1
66		(R или S)-2-(1,1- дифтор-5- азаспиро[2.5]октан-5- ил)-N-(2- сульфамойлпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	492,1	492,1	хиральны й способ E, пик 1

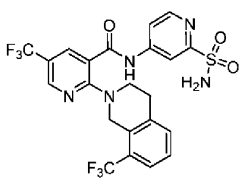
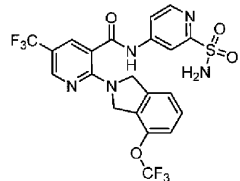
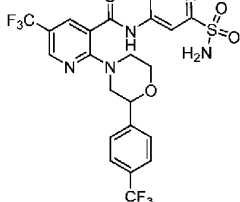
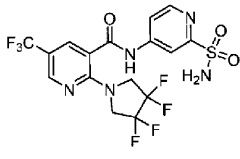
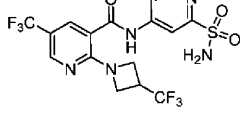
67		(S или R)-2-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	492,1	492,1	хиральны й способ Е, пик 2
68		2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепта-н-3-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	442,1	442,1	70°C в течение 16 часов на Стадии 3
69		2-((1S,6S or 1R,6R)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гепта-н-3-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	478,1	478,1	хиральны й способ В, пик 1
70		2-((1R,6R или 1S,6S)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гепта-н-3-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	478,1	478,1	хиральны й способ В, пик 2

71		2-[(1R,4R или 1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	478,1	478,1	хиральный способ С, пик 1
72		2-[(1S,4S или 1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	478,1	478,1	хиральный способ С, пик 2
73		(R или S)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	480,1	480,1	200°C за 0,5 часа на Стадии 3; хиральный способ F пик 1
74		(S или R)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	480,1	480,1	200°C за 0,5 часа на Стадии 3; хиральный способ F пик 2

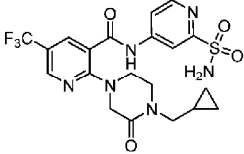
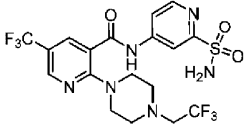
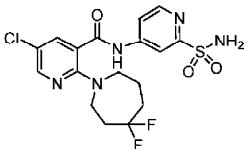
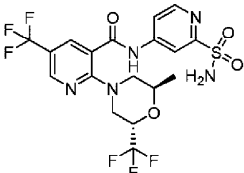
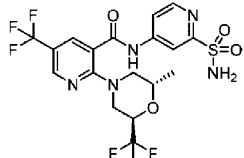
75		2-((3R,4s,5S)-4- гидрокси-3,4,5- триметилпиперидин-1- ил)-N-(2- сульфамонилпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	488,2	488,2	70°C в течение 16 часов на Стадии 3
76		2-((1R,5S)-6,6-дифтор- 3-азабицикло- [3.1.1]гептан-3-ил)-N- (2- сульфамонилпиридин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	478,1	478,1	70°C в течение 16 часов на Стадии 3
77		2-[(3S,4S)-4-гидрокси- 3-метил-1-пиперидил]- N-(2-сульфамонил-4- пиридил)-5- (трифторметил)пириди н-3-карбоксамид	460,1	460,1	70°C в течение 16 часов на Стадии 3
78		2-[(3S,4r,5R)-4- гидрокси-3,5-диметил- 1-пиперидил]-N-(2- сульфамонил-4- пиридил)-5- (трифторметил)пириди н-3-карбоксамид	474,1	474,2	70°C в течение 16 часов на Стадии 3

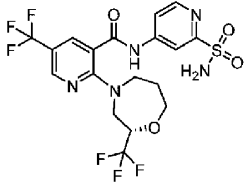
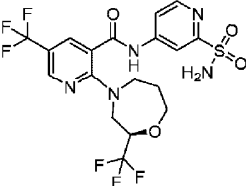
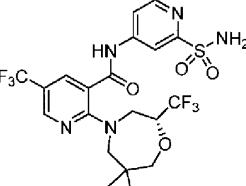
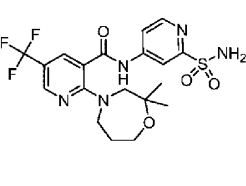
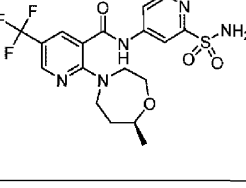
79		2-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	484,1	484,2	
80		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид	498,1	498,2	
81		2-[3-(3,5-дифторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	542,1	542,3	
82		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид	498,1	498,2	
83		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамид	588,1	588,3	

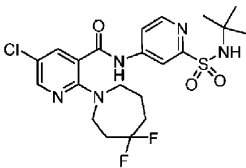
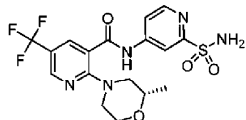
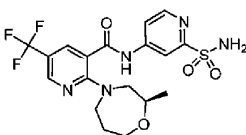
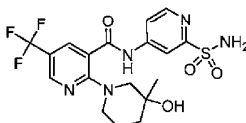
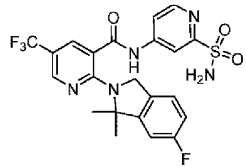
		карбоксами́д			
84		N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-2-тиоморфолино-5-(трифторметил)пириди-н-3-карбоксами́д	448,1	448,2	
85		N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)-фенил]пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксами́д	560,1	560,2	
86		2-(3-бензил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пириди-н-3-карбоксами́д	558,2	558,3	
87		2-[3,3-диметил-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперази-н-1-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пириди-н-3-карбоксами́д	541,1	541,3	
88		2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксами́д	460,1	460,2	

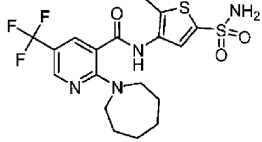
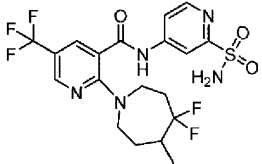
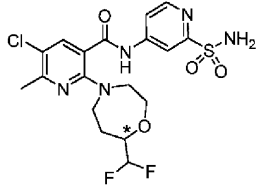
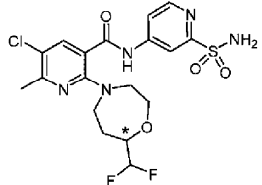
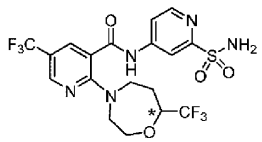
		(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид			
89		N-(2-сульфамойл-4-(трифторметил)-5-пиридил)-2-[8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридин-3-карбоксамид	546,1	546,2	
90		N-(2-сульфамойл-4-(трифторметил)-5-пиридил)-2-[4-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	548,1	548,2	
91		N-(2-сульфамойл-4-(трифторметил)-5-пиридил)-2-[2-[4-(трифторметил)-фенил]морфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксамид	576,1	576,2	
92		N-(2-сульфамойл-4-(трифторметил)-5-пиридил)-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	488,1	488,1	
93		N-(2-сульфамойл-4-(трифторметил)-5-пиридил)-2-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	470,1	470,2	

		ин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид			
94		2-(3-пиразол-1-илпирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	482,1	482,2	
95		2-[2-(4-фторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	524,1	524,2	
96		2-(2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуоро[3,2-b]пиррол-4-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	458,1	458,2	
97		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)-фенокси]азетидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид	562,1	562,2	
98		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-[3-(трифторметил)-фенокси]-1-	590,1	590,3	

		пиперидил]пиридин-3-карбоксамид			
99		2-[4-(циклопропилметил)-3-оксо-пиперазин-1-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	499,1	499,2	
100		N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	513,1	513,2	
101		5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	446,9	447,2	120°C на Стадии 3
102		2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	514,1	514,1	
103		2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)	514,4	514,1	

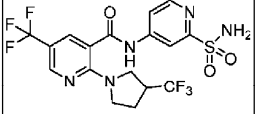
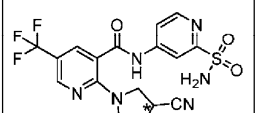
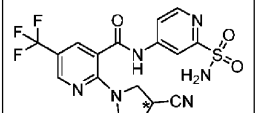
		никотинамид			
104		(S)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид	514,1	514,1	
105		(R)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид	514,4	514,1	
106		2-[(2R)-6,6-диметил-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	542,1	542,2	
107		2-(2,2-диметил-1,4-оксазепан-4-ил)-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	474,1	474,2	
108		2-[(7S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	460,1	460,2	

		н-3-карбоксамид			
109		N-[2-(трет-бутилсульфамойл)-4-пиридил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиридин-3-карбоксамид	503,0	503,1	
110		2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	446,1	446,1	
111		2-[(2R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	460,1	460,1	
112		2-(3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	460,1	460,2	
113		2-(6-фтор-1,1-диметил-изоиндолин-2-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	510,1	510,2	

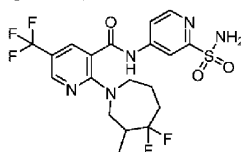
114		2-(азепан-1-ил)-N-(2-метил-5-сульфамойл-тиофен-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	463,1	463,2	
115		2-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	494,1	494,3	
116		5-хлор-2-[(7R или 7S)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид	476,9	477,0	
117		5-хлор-2-[(7S или 7R)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид	476,9	477,0	
118		(R или S)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид	514,1	514,2	

119		(S или R)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамид	514,1	514,2	
120		2-[(2S,7R или 2R,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	528,1	528,2	
121		2-((2R,7S или 2S,7R)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	528,1	528,2	
122		2-((2R,7R или 2S,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	528,1	528,2	

123		2-((2S,7S или 2R,7R)- 2-метил-7- (трифторметил)-1,4- оксазепан-4-ил)-N-(2- сульфамонилпирдин- 4-ил)-5- (трифторметил) никотинамид	528,1	528,2	
124		(S или R)-5-хлор-2-(2- (дифторметил)морфол ино)-6-метил-N-(2- сульфамонилпирдин- 4-ил)никотинамид	462,9	463,2	
125		(R или S)-5-хлор-2-(2- (дифторметил)морфол ино)-6-метил-N-(2- сульфамонилпирдин- 4-ил)никотинамид	462,9	463,2	
126		N-(2- сульфамонилпирдин- 4-ил)-5- (трифторметил)-2- [(2S)-2- (трифторметил) пирролидин-1- ил]пирдин-3- карбоксамид	484,1	484,2	150°C в течение 10 минут на Стадии 3
127		(R)-N-(2- сульфамонилпирдин- 4-ил)-5- (трифторметил)-2-(2- (трифторметил) пирролидин-1-	484,1	484,2	150°C в течение 10 минут на Стадии 3

		ил)никотинамид			
128		N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид	484,1	484,2	150°C в течение 10 минут на Стадии 3
129		(S или R)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	441,1	441,2	150°C в течение 10 минут на Стадии 3, хиральный способ К, пик 2
130		(R или S)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	441,1	441,2	150°C в течение 10 минут на Стадии 3, хиральный способ К, пик 1

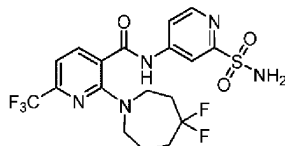
Пример 131. 2-(4,4-Дифтор-3-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Пробирку загружают 2-хлор-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамидом (промежуточное соединение 21, 0,10 г, 0,26 ммоль), гидрохлоридом 4,4-дифтор-5-метилазепана (промежуточное соединение 10, 80 мг неочищенный), DIPEA (0,046 мл, 0,26 ммоль) и NMP (1 мл). Смесь нагревают до 150°C в течение 10 мин при облучении микроволнами. Затем смесь фильтруют и фильтрат очищают хроматографией с обращенной фазой (37-100% MeCN в воде с 0,1% 10 mM NH₄CO₃, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 494,1, найдено 493,9.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 3,79-3,86 (м, 1H), 3,68-3,76 (м, 1H), 3,53-3,60 (м, 1H), 3,37-3,45 (м, 1H), 2,22-2,47 (м, 2H), 2,05-2,11 (м, 1H), 1,88-1,95 (м, 2H), 0,94 (д, J=7,2 Гц, 3H).

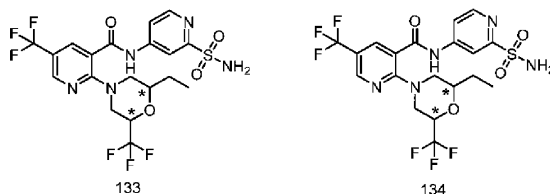
Пример 132. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид



Пробирку загружают 2-хлор-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамидом (промежуточное соединение 37, 21 мг, 0,16 ммоль), DIPEA (0,023 мл, 0,13 ммоль) и NMP (2 мл). Смесь нагревают до 150°C в течение 10 мин при облучении микроволнами. Затем смесь очищают хроматографией с обращенной фазой (42-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 480,1, найдено 479,9.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,6, 5,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,74 (тд, J=2,4, 5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,25-2,46 (м, 2H), 1,84-2,06 (м, 4H).

Примеры 133 и 134. 2-((2R,6S или 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (133) и 2-((2S,6R или 2R,6S)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (134)



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(3,4-диметилбензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-((2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-5-(трифторметил)никотинамид

Пробирку загружают гидрохлоридом (2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолина (промежуточное соединение 15, 0,17 г неочищенный), N-(2-(N,N-бис(3,4-диметилбензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидом (промежуточное соединение 22, 0,11 г, 0,51 ммоль), K_2CO_3 (0,16 г, 1,1 ммоль) и ДМСО (1,5 мл) при 20°C продувают азотом в течение 1 мин, затем герметично закрывают и нагревают при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

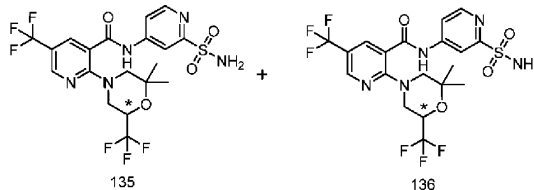
Стадия 2: 2-((2R,6S или 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (133) и 2-((2S,6R или 2R,6S)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (134)

К раствору N-(2-(N,N-бис(3,4-диметилбензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-((2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-5-(трифторметил)никотинамида (0,22 г неочищенный) в дихлорметане (3 мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 3 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищает хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси: 2-((2R,6S и 2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид. Рацемическую смесь разделяют хиральной СЖХ (Phenomenex-Amylose-1, 20% EtOH/ CO_2) с получением двух энантиомеров: энантиомер А (соединение 133); и энантиомер В (соединение 134). Энантиомер А: [MCHP m/z (M+H): рассчитано 528,1, найдено 528,1;

1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,45-8,52 (м, 2H), 8,26-8,29 (м, 1H), 8,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 4,21-4,31 (м, 1H), 3,78-3,90 (м, 2H), 3,54-3,65 (м, 2H), 3,23-3,26 (м, 1H), 1,47-1,57 (м, 1H), 1,26-1,36 (м, 1H), 0,74-0,80 (м, 3H)]. Энантиомер В: [MCHP m/z (M+H): рассчитано 528,1, найдено 528,2;

1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,44-8,54 (м, 2H), 8,26-8,29 (м, 1H), 8,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 4,21-4,31 (м, 1H), 3,78-3,90 (м, 2H), 3,54-3,65 (м, 2H), 3,22-3,27 (м, 1H), 1,47-1,57 (м, 1H), 1,26-1,36 (м, 1H), 0,74-0,80 (м, 3H)].

Примеры 135 и 136. (R или S)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (135) и (S или R)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (136)



Стадия 1: (R и S)-N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-5-(трифторметил)никотинамид

Пробирку загружают N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидом (промежуточное соединение 22, 0,16 г, 0,24 ммоль), гидрохлоридом 2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолина (промежуточное соединение 16, 0,10 г, 0,46 ммоль), K_2CO_3 (0,16 г, 1,1 ммоль) и ДМСО (1,5 мл) продувают азотом в течение 1 мин, затем герметично закрывают и нагревают до 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (R или S)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (135) и (S или R)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (136)

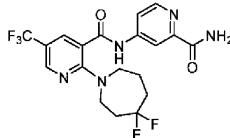
К раствору (R и S)-N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-5-(трифторметил)никотинамида (0,20 г неочищенный) в дихлорметане (3

мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/1) с получением рацемической смеси (R и S)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида. Рацемический продукт разделяют хиральной СЖХ (ChiralPak IC, 15% MeOH/0,1% NH₃·H₂O) с получением 2 энантиомеров: энантиомер А (соединение 135) и энантиомер В (соединение 136). Энантиомер А (соединение 135): [МСНР m/z (M+H): рассчитано 528,1, найдено 528,1;

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD₃OD): 8,63 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 4,39-4,47 (м, 1H), 4,14-4,23 (м, 1H), 3,81-3,89 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,03 (д, J=13,5 Гц, 1H), 1,24 (д, J=10,0 Гц, 6H)]. Энантиомер В (соединение 136): [МСНР m/z (M+H): рассчитано 528,1, найдено 528,1;

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD₃OD): 8,48-8,52 (м, 2H), 8,27 (шс, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78-7,84 (м, 1H), 4,27-4,34 (м, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 2,95-3,02 (м, 1H), 2,90 (д, J=13,5 Гц, 1H), 1,11 (д, J=10,0 Гц, 6H)].

Пример 137. 4-(2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид



Стадия 1: 4-(2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид

К смеси 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,20 г, 0,89 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют 4-аминопиридин-2-карбоксамид (0,12 г, 0,89 ммоль) и ЭДК (0,17 г, 0,89 ммоль). Смесь обрабатывают ультразвуком и нагревают при 50°C в течение 6 ч, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 дней в герметично закрытой пробирке. Затем смесь концентрируют в потоке азота при нагревании до 60°C с получением указанного в заголовке соединения.

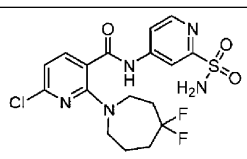
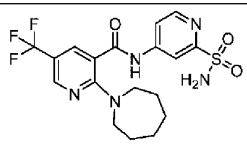
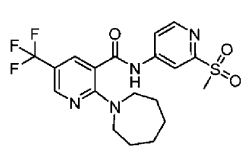
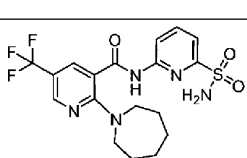
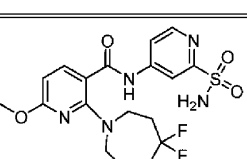
Стадия 2: 4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид

К смеси 4-(2-хлор-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамида (0,31 г, 0,89 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют K₂CO₃ (0,37 г, 2,7 ммоль), гидрохлорид 4,4-дифторазепана (0,15 г, 0,89 ммоль) и DIPEA (0,12 г, 0,89 ммоль). Смесь обрабатывают ультразвуком и перемешивают при 85°C в течение 6 ч. Затем смесь охлаждают до кт и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным водным NaHCO₃, водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 444,1, найдено 444,1.

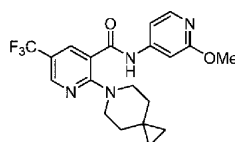
¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CDCl₃): 10,03 (с, 1H), 8,53 (м, 3H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 5,42 (д, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 1,98 (м, 4H) ч./млн

Таблица 4

Соединения из примеров 138-142 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 137

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
138		6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	446,1	446,2
139		2-(азепан-1-ил)-N-(2-сульфамойл-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	444,1	444,3
140		2-(азепан-1-ил)-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	443,2	443,5
141		2-(азепан-1-ил)-N-(6-сульфамойл-2-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	444,1	444,3
142		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид	442,1	442,1

Пример 143. N-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-хлор-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К смеси 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,10 г, 0,44 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют 4-амино-2-метоксипиридин (0,066 г, 0,53 ммоль) и ЭДК (0,13 г, 0,66 ммоль). Смесь обрабатывают ультразвуком и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 17 ч в герметично закрытой пробирке. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

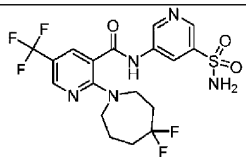
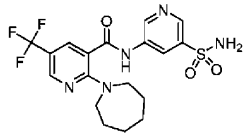
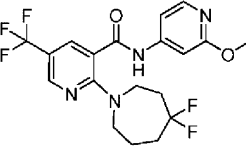
Стадия 2: N-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-трифторметил)никотинамид

К смеси 2-хлор-N-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (0,12 г, 0,89 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют 6-азаспиро[2.5]октан (84 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (0,20 г, 1,5 ммоль). Смесь нагревают при 50°C в течение 2 дней. Затем смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным водным NaHCO₃, водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 407,2, найдено 407,2 найдено;

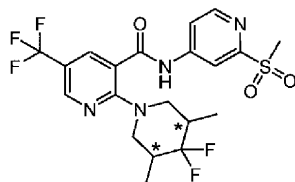
¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CDCl₃) 10,67 (с, 1H), 8,66 (с, 3H), 8,56 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,36 (м, 4H), 1,59 (м, 4H), 0,42 (с, 4H) ч./млн

Таблица 5

Соединения из примеров 144-146 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 143

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найден о [M+H] ⁺
144		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	480,1	480,2
145		2-(азепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	444,1	444,2
146		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-метокси-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	431,2	431,1

Пример 147. 2-((3S,5R)-4,4-Дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-хлор-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль) и 2-(метилсульфонил)пиридин-4-амина (0,76 г, 4,4 ммоль) в пиридине (22 мл) при 0°C добавляют POCl₃ (0,45 мл, 4,9 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетат. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который растирают с Et₂O. Полученное твердое вещество собирают и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

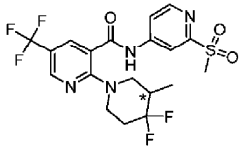
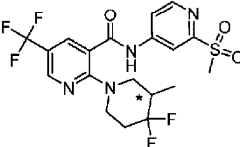
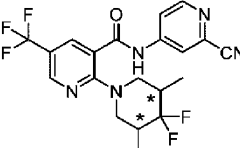
Стадия 2: 2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

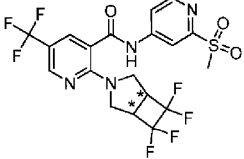
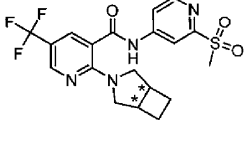
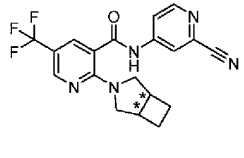
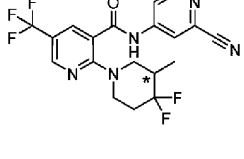
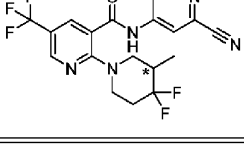
К раствору 2-хлор-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (50 мг, 0,13 ммоль) в NMP (0,66 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (24 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (69 мкл, 0,40 ммоль). Смесь нагревают при 70°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасят водным одноосновным фосфатом калия (насыщенным) и экстрагируют этилацетат. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 493,1, найдено 493,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, DMSO-d₆): 11,30 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,63-8,55 (м, 1H), 8,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 1,9 Гц, 1H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,83 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,16-2,00 (м, 2H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 6H).

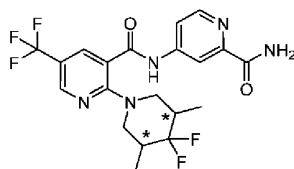
Таблица 6

Соединения из примеров 148-155 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 147

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] +	Найден о [M+H] ⁺	Условия
148		2-[(3R или 3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	479,1	479,2	хиральный способ G, пик 1
149		2-[(3S или 3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	479,1	479,2	хиральный способ G, пик 2
150		N-(2-циано-4-пиридил)-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	440,1	440,1	

151		N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	513,1	513,1	
152		2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	441,1	441,1	
153		2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	388,1	388,1	
154		(S или R)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	426,1	426,2	хиральный способ Н, пик 2
155		(R или S)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	426,4	426,2	хиральный способ Н, пик 1
		ил)-5-(трифторметил)никотинамид			

Пример 156. 4-(2-((3S,5R)-4,4-Дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид



Стадия 1: 2-хлор-N-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль) и 4-аминопиколинитрила (0,53 г, 4,4 ммоль) в пиридине (22 мл) при 0°C добавляют POCl₃ (0,45 мл, 4,9 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят раствором соли (насыщенным) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который растирают с Et₂O. Полученное твердое вещество собирают, промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-хлор-N-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (90 мг, 0,28 ммоль) в NMP (1,4 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (51 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA

(0,14 мл, 0,83 ммоль). Смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч, затем гасят водным одноосновным фосфатом калия (насыщенным) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

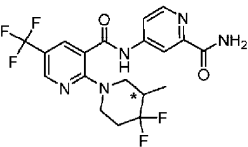
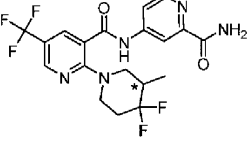
Стадия 3: 4-(2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид

N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид (120 мг, 0,27 ммоль) и 1N NaOH (0,82 мл, 0,82 ммоль) объединяют в MeOH (1,4 мл). Смесь нагревают при 70°C в течение 4 ч, затем гасят водой и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 458,1, найдено 458,2.

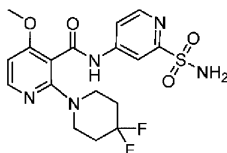
1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, $DMCO-d_6$): 11,08 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,97 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,10 (с, 2H), 0,84 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Таблица 7

Соединения из примеров 157-158 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 156

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺	Условия
157		N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3R или 3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида	444,4	444,2	хиральный способ J, пик 2
158		N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3S или 3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида	444,1	444,2	хиральный способ J, пик 1

Пример 159. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-4-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: трет-бутил трет-бутил((4-(2-фтор-4-метоксиникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

Раствор 2-фтор-4-метоксиникотиновой кислоты (0,10 г, 0,58 ммоль) и трет-бутил(4-аминопиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (0,19 г, 0,58 ммоль) в пиридине (2,9 мл) при 0°C обрабатывают $POCl_3$ (0,060 мл, 0,64 ммоль) по каплям через шприц. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем гасят насыщенным раствором соли и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-бутил трет-бутил((4-(2-фтор-4-метоксиникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

К раствору трет-бутил трет-бутил((4-(2-фтор-4-метокси-никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (57 мг, 0,12 ммоль) в NMP (0,6 мл) добавляют 4,4-дифторпиперидин (15 мкл, 0,13 ммоль),

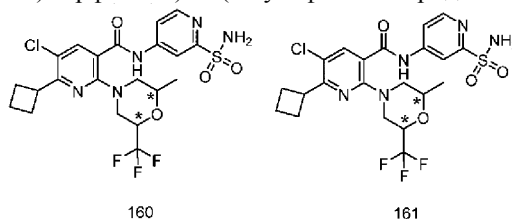
затем K_2CO_3 (33 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 4 ч, затем охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Водный слой подкисляют 1 N HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метокси-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метоксиникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (0,12 г, 0,12 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляют ТФК (0,19 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток суспендируют в $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат:этанол (3:1)/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 428,1, найдено 428,2.

1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, $DMCO-d_6$): 11,09 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 6,81 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,45-3,39 (м, 4H), 2,01-1,92 (м, 4H).

Примеры 160 и 161. 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S или 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид (160) и 5-хлор-6-циклобутил-2-((2S,6R или 2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид (161)

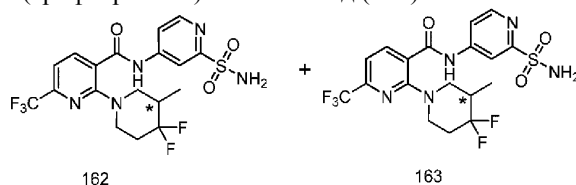


К раствору рацемического (2R,6S и 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолина ((получен аналогично Промежуточному соединению 14, 0,26 мг, 1,6 ммоль) в NMP (1 мл) добавляют 2,5-дихлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид (промежуточное соединение 33, 0,25 г, 0,62 ммоль) и K_2CO_3 (0,43 г, 3,1 ммоль). Смесь перемешивают при 200°C в течение 0,5 ч при облучении микроволнами. Затем смесь промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (40-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением рацемической смеси 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S и 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамида. Рацемическую смесь разделяют хиральной СЖХ (Phenomenex-Amylose-1, 30% EtOH/ CO_2) с получением двух энантиомеров: энантиомера А (соединение 160) и энантиомера В (соединение 161). Энантиомер А (соединение 160): [МСНР m/z (M+H): рассчитано 534,1, найдено 534,3;

1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,82-7,87 (м, 2H), 4,40 (дд, J=7,2, 11,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,00 (квин, J=8,4 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=3,6, 13,2 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=6,8, 13,2 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=3,2, 12,8 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,31-2,47 (м, 4H), 2,03-2,17 (м, 1H), 1,86-1,99 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,0 Гц, 3H)]. Энантиомер В (соединение 161): [МСНР m/z (M+H): рассчитано 534,1, найдено 534,3;

1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81-7,88 (м, 2H), 4,34-4,45 (м, 1H), 4,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,00 (квин, J=8,4 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=3,6, 13,2 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=6,4, 13,6 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=3,2, 13,2 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,30-2,47 (м, 4H), 2,05-2,16 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 2H)].

Примеры 162 и 163. (R или S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (162) и (S или R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (163)



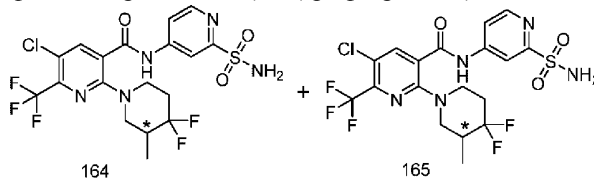
Пробирку загружают 2-хлор-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамидом (промежуточное соединение 37, 150 мг неочищенный), рацемическим 4,4-дифтор-3-метилпиперидином (64 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (0,069 мл, 0,39 ммоль) и NMP (2 мл). Смесь нагревают до 150°C в течение 10 мин при облучении микроволнами. Затем смесь очищают хроматографией с обращенной фазой (43-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением рацемической смеси: (R и S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида. Рацемическую

смесь разделяют хиральной СЖХ (Phenomenex-Cellulose-2, 30% EtOH) с получением двух энантиомеров: энантиомер А (соединение 162) и энантиомер В (соединение 163). Энантиомер А (соединение 162): [МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 480,1, найдено 480,1.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,63 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=2,0$, 5,5 Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,90-4,02 (м, 1H), 3,76-3,86 (м, 1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=11,0$, 13,0 Гц, 1H), 2,08-2,24 (м, 2H), 1,91-2,06 (м, 1H), 0,99 (д, $J=7,0$ Гц, 3H)]. Энантиомер В (соединение 163): [МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 480,1, найдено 480,1;

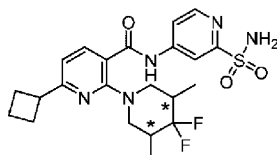
^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,63 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,01-8,16 (м, 1H), 7,91 (дд, $J=2,0$, 5,5 Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,90-4,01 (м, 1H), 3,76-3,86 (м, 1H), 3,24-3,32 (м, 1H), 3,00-3,12 (м, 1H), 2,11-2,22 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,00 (д, $J=7,0$ Гц, 3H)].

Примеры 164 и 165. (S или R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (164) и (R или S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (165)



К раствору 2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (рацемическая смесь примеров 162 и 163, 0,21 г, 0,43 ммоль) в ацетонитриле (2,2 мл) при 25°C добавляют NCS (70 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч, затем гасят водой и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают NaHCO_3 , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексан) с получением рацемической смеси (S и R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида. Рацемическую смесь разделяют СЖХ (Lux-4, 15% EtOH/ CO_2 (100 бар)) с получением двух энантиомеров: энантиомер А (соединение 164) и энантиомер В (соединение 165). Энантиомер А (соединение 164): [МСНР m/z (м, $M+2$): рассчитано 514,1, найдено=514,2, 516,2. ^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 11,31 (с, 1H), 8,65 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,12-2,92 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 0,89 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)]. Энантиомер В (соединение 165): [МСНР m/z (м, $M+2$): рассчитано 514,1, найдено=514,2, 516,2. ^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 11,31 (с, 1H), 8,65 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,12-2,92 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 0,89 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)].

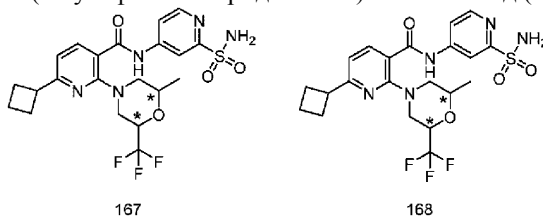
Пример 166. 6-Циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)никотинамид



К раствору 2-хлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамойлпиперидин-4-ил)никотинамида (промежуточное соединение 34, 50 мг неочищенный) в NMP (2 мл) добавляют гидрохлорид (3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (38 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (0,071 мл, 0,41 ммоль). Смесь перемешивают при 200°C в течение 0,5 ч при облучении микроволнами. Затем смесь очищают хроматографией с обращенной фазой (Phenomenex-Amylose-1, 35% EtOH/0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 480,2, найдено 480,2.

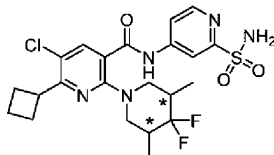
^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,81-7,90 (м, 2H), 6,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,58-3,67 (м, 1H), 2,90 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,26-2,41 (м, 4H), 2,01-2,24 (м, 3H), 1,85-1,99 (м, 1H), 0,98 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Примеры 167 и 168. 6-Циклобутил-2-((2R,6S или 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид (167) и 6-циклобутил-2-((2S,6R или 2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид (168)



К раствору 2-хлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида (промежуточное соединение 34, 90 мг, 0,24 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляют DIPEA (95 мг, 0,74 ммоль) и рацемический гидрохлорид (2R,6S и 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолина (полученный аналогично Промежуточному соединению 14, 0,10 г, 0,49 ммоль). Смесь перемешивают при 200°C в течение 0,5 ч при облучении микроволнами. Затем смесь разбавляют ДМФ и очищают хроматографией с обращенной фазой (50-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением рацемической смеси 6-циклобутил-2-((2R,6S and 2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида. Рацемическую смесь разделяют СЖХ (Phenomenex-Amylose-1, 30% EtOH/0,1% NH₃·H₂O с получением двух энантиомеров: энантиомера А (соединение 167) и энантиомера В (соединение 168). Энантиомер А (соединение 167): [MCHP m/z (M+H): рассчитано 500,1, найдено 500,2, ¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,31-4,47 (м, 1H), 4,14-4,20 (м, 1H), 3,82-3,86 (м, 1H), 3,60-3,68 (м, 1H), 3,54-3,59 (м, 1H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 2,32-2,37 (м, 4H), 2,00-2,18 (м, 1H), 1,84-1,98 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H)] и энантиомер В [MCHP m/z (M+H): рассчитано 500,1, найдено 500,1, ¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,35-4,47 (м, 1H), 4,13-4,25 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 1H), 3,61-3,69 (м, 1H), 3,54-3,59 (м, 1H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 2,27-2,42 (м, 4H), 2,01-2,18 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,0 Гц, 3H)].

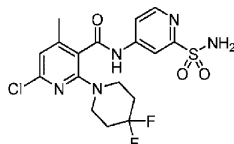
Пример 169. 5-Хлор-6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



К раствору 2,5-дихлор-6-циклобутил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида (промежуточное соединение 33, 80 мг, 0,20 ммоль) в NMP (1 мл) добавляют гидрохлорид (3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (74 мг, 0,50 ммоль) и K₂CO₃ (0,14 г, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 200°C в течение 0,5 ч при облучении микроволнами. Затем смесь промывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (55-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка), затем СЖХ (Phenomenex-Amylose-1, 30% EtOH, 0,1% NH₃·H₂O) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 514,1, найдено 514,3.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,58 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 3,95-4,03 (м, 1H), 3,78 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,92 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,32-2,44 (м, 4H), 2,06-2,21 (м, 3H), 1,94 (шс, 1H), 0,98 (д, J=7,2 Гц, 6H).

Пример 170. 6-Хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамид

Смесь tBu Xphos Pd G3 (0,12 г, 0,14 ммоль), 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамида (промежуточное соединение 27, 0,42 г, 1,5 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,28 г, 2,9 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (1,0 г, 1,9 ммоль) и ТГФ (6 мл) при 20°C продувают потоком азота в течение 1 мин. Пробирку герметично закрывают и на-

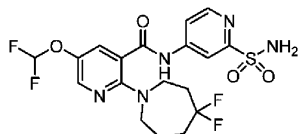
гревают до 70°C в течение 10 ч. Затем смесь охлаждают до кт, гасят водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-Хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К смеси N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилникотинамида (0,45 г, 0,60 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (2 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. Затем смесь очищают хроматографией с обращенной фазой (20-50% MeCN в 0,05% NH₄OH, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 446,1, найдено 446,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD₃OD): 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,44-3,54 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,86-2,01 (м, 4H).

Пример 171. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 5-бром-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинитрил

К раствору 5-бром-2-хлорникотинитрила (3,0 г, 14 ммоль) в NMP (20 мл) добавляют 4,4-дифторазепан (2,8 г, 21 ммоль) и DIPEA (5,5 мл, 41 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 10 ч. Затем смесь разбавляют в воде и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (5-циано-6-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота

Смесь 5-бром-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)никотинитрила (1,5 г, 4,7 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,35 г, 0,47 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,4 г, 9,5 ммоль) и ацетата калия (0,93 г, 9,5 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 80°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до кт, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-гидроксникотинитрил

К смеси (5-циано-6-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,7 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляют водным KOH (0,26 г, 4,6 ммоль) при 0°C, затем H₂O₂ (0,40 мл, 4,6 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь гасят водным раствором тиосульфата натрия, подкисляют до pH=6 с водным хлористоводородной кислотой (1,2 N), разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-26% градиент этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинитрил 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-гидроксникотинитрил (1,0 г, 4,0 ммоль), K₂CO₃ (1,1 г, 7,9 ммоль) и хлордифторацетат натрия (1,2 г, 7,9 ммоль) в ДМФ (10 мл) и воду (2 мл) перемешивают при 110°C в течение 10 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинамид

К смеси 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинитрила (0,25 г, 0,82 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляют K₂CO₃ (0,23 г, 1,6 ммоль), затем H₂O₂ (3,0 мл, 34 ммоль). Смесь перемешивают при 35°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинамид

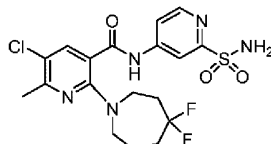
Смесь 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинамида (0,10 г, 0,31 ммоль), 5-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-3-сульфонамида (0,25 г, 0,47 ммоль), 2-метилпропан-2-олаги натрия (90 мг, 0,93 ммоль) и tBuXphos (21 мг, 0,031 ммоль) в ТГФ (4 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 70°C в течение 10 ч. Затем смесь охлаждают до кт, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(диформетокси)никотинамид (0,21 г, 0,24 ммоль) в ТФК (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (35-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 478,1, найдено 478,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,69 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,50-6,97 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 2H), 3,42 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,24-2,39 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 4H).

Пример 172. 5-Хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинитрил

К раствору 2-хлор-6-метилникотинитрила (1,0 г, 6,5 ммоль) и 4,4-дифторазепана (1,2 г, 8,5 ммоль) в NMP (10 мл) добавляют триэтиламин (2,0 г, 20 ммоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 2 ч, затем разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинитрил

К смеси NCS (0,40 г, 3,0 ммоль) и 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинитрила (0,50 г, 2,0 ммоль) добавляют каплю уксусной кислоты в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Затем смесь промывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамид

К раствору 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинитрила (0,32 г, 1,1 ммоль) в ДМСО (8 мл) добавляют гидроксид калия (0,25 г, 4,5 ммоль) и перекись водорода (0,38 г, 11 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамид

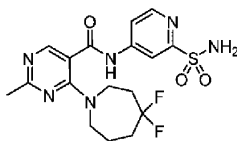
К раствору 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамида (0,45 г, 1,5 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,4 ммоль), 5-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-3-сульфонамид (1,2 г, 2,2 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (0,13 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза, затем перемешивают при 100°C в течение 13 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилникотинамида (0,45 г, 0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФК (3 мл). Смесь перемешивают при 12°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 460,1, найдено 460,0.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0, 5,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,68-3,73 (м, 2H), 3,40 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,27-2,40 (м, 2H), 1,88-2,04 (м, 4H).

Пример 173. 4-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-2-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Стадия 1: 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбонитрил

К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-метилпиримидин-5-карбонитрила (0,24 г, 1,6 ммоль) и гидрoхлорида 4,4-дифторазепана (0,32 г, 1,9 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют DIPEA (0,9 мл, 5,2 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч, затем разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбонитрила (0,10 г, 0,40 ммоль) и карбоната калия (0,16 г, 1,2 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляют перекись водорода (0,45 г, 4,0 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным водным раствором Na₂SO₃, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-Диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамид

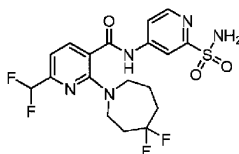
Смесь 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамида (30 мг, неочищенный), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (66 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (0,11 г, 0,33 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (10 мг, 0,011 ммоль) в диоксан (2,0 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч, затем охлаждают до 20°C и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 4-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-2-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метилпиримидин-5-карбоксамида (60 мг неочищенный) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем растворитель удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (63-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/MP m/z (M+H): рассчитано 427,1, найдено 427,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,61 (с, 2H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 3,98 (шс, 2H), 3,67 (шс, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,37 (шс, 2H), 1,97-2,10 (м, 4H).

Пример 174. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-6-(диформетил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: (Z)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-он

Смесь этоксиэтена (2,0 г, 28 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амина (0,20 г, 1,7 ммоль) и 2,2-дифторуксусного ангидрида (4,8 г, 28 ммоль) в дихлорметане (50 мл) перемешивают при 20°C в течение 16 ч. Затем смесь растворяют в воде и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-(диформетил)-2-гидроксиникотинитрил (Z)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-он (2,5 г, 17 ммоль), 2-цианоацетамид (2,1 г, 25 ммоль) и этанолат натрия (1,2 г, 18 ммоль) добавляют к EtOH (20 мл). Смесь нагревают до 90°C в течение 12 ч. Затем смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(диформетил)никотинитрил

Смесь 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,8 г, 12 ммоль), 6-(диформетил)-2-гидроксиникотинитрила (1 г неочищенный), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (0,52 г, 1,2 ммоль) и гидрoхлорида 4,4-дифторазепана (0,30 г, 1,8 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивают при 20°C в течение 16 ч. Затем смесь очищают хромато-

графией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)никотинамид

Смесь K_2CO_3 (87 мг, 0,63 ммоль), 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)никотинитрила (60 мг, 0,21 ммоль) и перекиси водорода (120 мг, 1,0 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляют в воде и насыщенном Na_2SO_3 и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)никотинамид

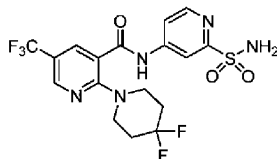
Смесь 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (92 мг, 0,17 ммоль), Xant-Phos Pd G2 (10 мг, 0,011 ммоль), Cs_2CO_3 (110 мг, 0,34 ммоль) и 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)никотинамида (35 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 6 ч. Затем смесь очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

Смесь N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)никотинамида (22 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и ТФК (1 мл) перемешивают при 20°C в течение ч. Затем растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищает хроматографией с обращенной фазой (20-50% MeCN в воде с 0,05% NH_4OH , C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 462,1, найдено 462,2.

1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,52-8,62 (м, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,40-6,71 (м, 1H), 3,75 (дд, J=2,5, 5,5 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,24-2,41 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 4H).

Пример 175. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил) никотинамид



Стадия 1: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

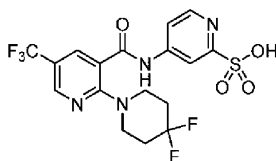
Смесь 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (промежуточное соединение 20, 38 г, 123 ммоль), трет-бутил (4-бромпиридин-2-ил)сульфонил(трет-бутил)карбамата (51 г, 130 ммоль), Brettphos-Pd-G3 (1,1 г, 1,2 ммоль), карбоната цезия (60 г, 180 ммоль) и диоксана дегазируют продуванием азотом. Смесь нагревают до 90°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют EtOAc и фильтруют. Органический слой промывают лимонной кислотой, насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

К раствору трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (80 г, 103 ммоль) в ДХМ добавляют по каплям серной кислоты (80 мл, 103 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Затем смесь декантируют в раствор NH_4HCO_3 и фильтруют. Фильтрат экстрагируют ДХМ. Органический слой выпаривают и объединяют с фильтровальной лепешкой. Полученное твердое вещество растворяют в AcCN при 60°C, затем добавляют воду и AcCN выпаривают и смесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения. MCHP m/z (M+H): рассчитано 466,1, найдено 466,0 (и 504 [M+K]).

1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,22 (1H, с), 8,64 (2H, д), 8,32 (1H, д), 8,18 (1H, д), 7,87 (1H, м), 7,47 (2H, с), 3,63 (4H, м), 2,12-1,98 (4H, м).

Пример 176. 4-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-сульфоновая кислота

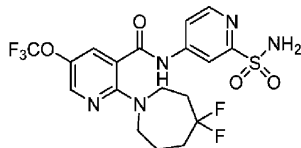


В пробирку с 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамидом (пример 175, 80 мг, 0,17 ммоль), карбонатом калия (47 мг, 0,34 ммоль), хлоридом 2-мезитил-2,5,6,7-тетрагидропирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-4-ия (2,3 мг, 8,6 мкмоль) и водой (0,16 мл, 8,6

ммоль) добавляют ДМФ (0,86 мл) и бензальдегид (21 мкл, 0,21 ммоль). Пробирку герметично закрывают и нагревают при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (10%-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 466,4, найдено 466,7.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD_3OD): 8,55 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 3,70-3,63 (м, 4H), 2,04 (тт, $J=13,6, 5,6$ Гц, 4H).

Пример 177. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)никотинамид



Стадия 1: 4,4-дифтор-1-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)азепан

К раствору 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина (0,30 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют 4,4-дифторазепан (0,25 г, 1,9 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (0,36 г, 3,7 ммоль) и Brettphos-Pd-G3 (0,17 г, 1,2 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(3-бром-5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К раствору 4,4-дифтор-1-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)азепана (0,20 г, 0,67 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют NBS (0,12 г, 0,67 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинитрил

Раствор 1-(3-бром-5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепана (0,12 г, 0,32 ммоль) в NMP (3 мл) добавляют $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,19 г, 1,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (16 мг, 0,032 ммоль) при 20°C дегазируют и обратно заполняют азотом три раза, затем пробирку герметично закрывают. Смесь нагревают при 140°C при облучении микроволнами в течение 40 мин. Затем смесь растворяют в воде и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (10% ПЭ/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинитрила (80 мг, 0,25 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляют K_2CO_3 (0,10 г, 0,75 ммоль) и перекись водорода (0,5 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь гасят водным Na_2SO_3 , разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% ПЭ/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинамида (30 мг, 0,088 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (52 мг, 0,097 ммоль), карбонат цезия (86 мг, 0,26 ммоль) и Brettphos-Pd-G3 (80 мг, 0,088 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляют в воде и экстрагируют EtOAc. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

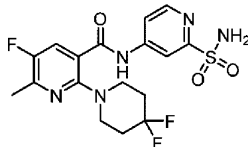
Стадия 6: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметокси)никотинамида (30 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 496,1, найдено 496,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,56 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,0$ Гц,

1H), 7,87 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,43 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,24-2,40 (м, 2H), 1,86-2,08 (м, 4H).

Пример 178. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-2-метилпиридин

К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-фтор-2-метилпиридина (0,50 г, 3,4 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторпиперидина (0,65 г, 4,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют t-BuONa (0,99 г, 10 ммоль) и Ruphos-Pd-G3 (0,29 г, 0,34 ммоль) при 15°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтруют через Celite™ и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 3-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилпиридин

К раствору 6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-2-метилпиридина (60 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляют NBS (56 мг, 0,31 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинитрил

К перемешиваемому раствору 3-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилпиридина (20 мг, 0,065 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют дицианоцинк (38 мг, 0,32 ммоль) и Pd(tBu₃P)₂ (6,6 мг, 0,013 ммоль) при 15°C под азотом. Смесь перемешивают при 130°C при облучении микроволнами в течение 30 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинитрила (15 мг, 0,059 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляют KOH (16 мг, 0,29 ммоль) и 30% H₂O₂ (0,060 мл, 0,59 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч, затем смесь гасят насыщенным Na₂SO₃ и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинамид

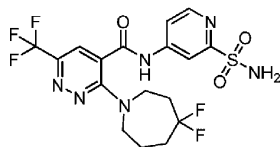
Смесь 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (0,28 г, 0,53 ммоль), 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинамида (0,12 г, 0,44 ммоль), Cs₂CO₃ (0,43 г, 1,3 ммоль) и Xantphos Pd G2 (39 мг, 0,044 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревают до 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метилникотинамида (0,24 г, 0,33 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют ТФК (2 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1,5 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (35-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/MS m/z (M+H): рассчитано 430,1, найдено 430,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,59 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,43-3,37 (м, 4H), 2,47 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,18-1,95 (м, 4H).

Пример 179. 3-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид



Стадия 1: 4,4-дифтор-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)азепан

Смесь гидрохлорида 4,4-дифторазепана (0,34 г, 2,0 ммоль), DIPEA (0,86 мл, 4,9 ммоль), 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина (0,30 г, 1,6 ммоль) и NMP (5 мл) герметично закрывают в пробирке и нагревают до 150°C в течение 10 мин облучением микроволнами. Затем смесь охлаждают до кт, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(4-бром-6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,4-дифторазепан

Смесь 4,4-дифтор-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)азепана (0,30 г, 1,1 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (0,91 г, 3,2 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до кт, разбавляют в воде и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-10% петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонитрил

К раствору 1-(4-бром-6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,4-дифторазепана (0,15 г, 0,42 ммоль) в ДМА (2 мл) добавляют дицианоцинк (0,25 г, 2,1 ммоль), dppf (46 мг, 0,083 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38 мг, 0,042 ммоль) при 20°C. Смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза, затем перемешивают при 160°C в течение 1 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, которые очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/этилацетат=3/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

К раствору 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбонитрила (0,11 г, 0,36 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляют K₂CO₃ (0,25 г, 1,8 ммоль) и перекись водорода (0,12 г, 3,6 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

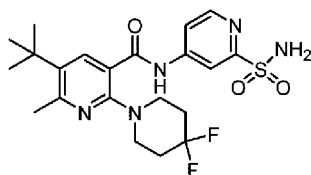
К раствору 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (80 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид (40 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (40 мг, 0,12 ммоль) и Xantphos-Pd-G2 (11 мг, 0,012 ммоль). Смесь дегазируют азотом и перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамид

К смеси N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида (70 мг, 0,090 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют ТФК (1 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (25-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 481,1, найдено 481,2.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, CD₃OD): 8,63 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98-8,11 (м, 1H), 7,90 (дд, J=1,5, 5,5 Гц, 1H), 3,98 (тд, J=2,5, 5,5 Гц, 2H), 3,61 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,33-2,54 (м, 2H), 1,93-2,18 (м, 4H).

Пример 180. 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 3-(трет-Бутил)-6-хлор-2-метилпиридин

К перемешиваемому раствору бромида меди(I) (2,9 г, 20 ммоль) в ТГФ (27 мл) при -78°C добавляют хлорид трет-бутилмагния (25 мл, 42 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 3-бром-6-хлор-2-метилпиридин (1,0 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C . Смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч, затем перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасят насыщенным NH_4Cl водным раствором при 0°C и экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 3-(трет-бутил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпиридин

К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутил)-6-хлор-2-метилпиридина (40 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (4 мл) в атмосфере азота добавляют гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (58 мг, 0,37 ммоль), трет-бутоксид натрия (95 мг, 0,99 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (22 мг, 0,026 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 3-бром-5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридин

К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпиридина (35 мг неочищенный) в дихлорметане (3 мл) добавляют NBS (28 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинитрил

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридина (40 мг, 0,12 ммоль) в ДМА (3 мл) добавляют dppf (25 мг, 0,045 ммоль), дицианоцинк (45 мг, 0,38 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 мг, 0,023 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 140°C в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc . Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

К перемешиваемому раствору 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинитрила (40 мг) и карбоната калия (60 мг, 0,43 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляют перекись водорода (0,16 г, 1,4 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч, затем разбавляют EtOAc . Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамид

Смесь 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (26 мг, неочищенного), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (54 мг, 0,10 ммоль), Cs_2CO_3 (82 мг, 0,25 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (6,0 мг, 6,8 мкмоль) в диоксане (1,2 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч, затем охлаждают до кт и разбавляют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

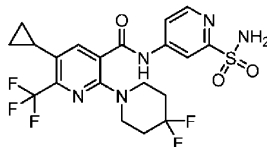
Стадия 7: 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К перемешиваемому раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилникотинамида (42 мг, неочищенного) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (0,8 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (50-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MSHR m/z (M+H) : рассчитано 468,2, найдено 468,2.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD_3OD): 8,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11 (шс, 1H),

7,86 (дд, J=5,2, 2,0 Гц, 1H), 3,47 (шс, 4H), 2,73 (с, 3H), 1,99-2,18 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Пример 181. 5-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина (0,30 г, 1,7 ммоль) в ДМА (6 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (0,31 г, 2,0 ммоль) и DIPEA (0,87 мл, 5,0 ммоль). Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч под азотом, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 3-бром-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридин

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридина (0,95 г, 3,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,76 г, 4,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (2% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 3-циклопропил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридин

К раствору 3-бром-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина (0,25 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (3 мл) добавляют циклопропилтрифторборат калия (0,21 г, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 0,072 ммоль) и K₂CO₃ (0,20 г, 1,4 ммоль). Смесь дегазируют азотом и перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь затем фильтруют через Celite™ и фильтрат концентрируют. Полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 3-бром-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин

К раствору 3-циклопропил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина (100 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют NBS (70 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Раствор разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинитрил

К смеси 3-бром-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридина (180 мг, 0,47 ммоль), цинка (31 мг, 0,47 ммоль), дицианоцинка (140 мг, 1,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют dppf (52 мг, 0,093 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,047 ммоль) при 20°C под азотом. Реакционную смесь нагревают до 160°C в течение 2 ч, затем охлаждают до кт, гасят H₂O и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинитрила (0,13 г, 0,39 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляют KOH (0,11 г, 2,0 ммоль) и H₂O₂ (0,40 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч, затем гасят водой и экстрагируют EtOAc. Органические слои отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

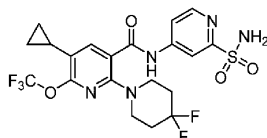
В перчаточной камере, смесь 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (92 мг, 0,17 ммоль), 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (50 мг, 0,14 ммоль), Cs₂CO₃ (0,14 г, 0,43 ммоль) и Xantphos Pd G2 (13 мг, 0,014 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревают до 100°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (181)

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (0,11 г, 0,14 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1,5 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией с обращенной фазой (42-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 506,1, найдено 506,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,60 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,4, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 3,57-3,46 (м, 4H), 2,22-2,09 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 4H), 1,12-0,98 (м, 2H), 0,84-0,73 (м, 2H).

Пример 182. 5-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-6-(трифторметокси)никотинамид



Стадия 1: 6-хлор-3-йод-2-(трифторметокси)пиридин

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-(трифторметокси)пиридина (0,20 г, 1,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют диизопропиламид лития (1,1 мл, 1,3 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем добавляют раствор диioda (0,28 г, 1,1 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при -78°C. Смесь нагревают до 20°C в течение 2 ч, затем разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным Na₂SO₃ водным раствором, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-хлор-3-циклопропил-2-(трифторметокси)пиридин

К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-йод-2-(трифторметокси)пиридина (0,20 г, 0,62 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (0,6 мл) добавляют карбонат калия (0,26 г, 1,9 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (0,16 г, 1,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 0,065 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 3-циклопропил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметокси)пиридин

К перемешиваемому раствору 6-хлор-3-циклопропил-2-(трифторметокси)пиридина (0,10 г, 0,42 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (0,11 г, 0,72 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,12 г, 1,3 ммоль) и RuPhos-Pd-G2 (50 мг, 0,060 ммоль) в атмосфере азота при 20°C. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 3-бром-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)пиридин

К перемешиваемому раствору 3-циклопропил-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметокси)пиридина (0,15 г, 0,46 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют NBS (91 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 30 мин. Затем смешанный растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в EtOAc и раствор EtOAc промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинитрил

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)пиридина (150 мг, неочищенного) в ДМА (5 мл) добавляют drpf (42 мг, 0,076 ммоль), дицианоцинк (0,13 г, 1,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35 мг, 0,038 ммоль) в атмосфере азота при 20°C. Смесь перемешивают при 140°C в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинамид

К перемешиваемому раствору 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинонитрила (50 мг, 0,14 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляют карбонат калия (60 мг, 0,43 ммоль) и перекись водорода (0,16 г, 1,4 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 30 мин, затем разбавляют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиперидин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинамид

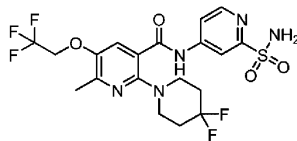
Смесь 5-циклопропил-2-(4,4-дифтор пиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинамида (20 мг, неочищенного), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиперидин-2-сульфонамида (36 мг, 0,067 ммоль), Cs₂CO₃ (55 мг, 0,17 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (6,0 мг, 6,7 мкмоль) в диоксане (1,2 мл) дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 8: 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)никотинамид

К перемешиваемому раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиперидин-4-ил)-5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)никотинамида (40 мг, неочищенного) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (52-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/MS m/z (M+H): рассчитано 522,1, найдено 522,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,47 (т, J=5,6 Гц, 4H), 1,90-2,10 (м, 5H), 0,95-1,03 (м, 2H), 0,68-0,76 (м, 2H).

Пример 183. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиперидин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид



Стадия 1: 6-йод-2-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидин

К раствору 6-йод-2-метилпиперидин-3-ола (0,40 г, 1,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,51 г, 2,2 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч, затем промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидин

К раствору 6-йод-2-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидина (0,30 г, 0,95 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (0,18 г, 1,1 ммоль), Ruphos-Pd-G3 (79 мг, 0,095 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (0,27 г, 2,8 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Затем смесь промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-йод-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидин

К раствору 6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидина (10 мг, 0,032 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют NIS (18 мг, 0,081 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 5 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)никотинонитрил

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-йод-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиперидина (0,20 г, 0,46 ммоль) в ДМА (3 мл) добавляют дицианоцинк (0,16 г, 1,4 ммоль), drpf (51 мг, 0,092 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (42 мг, 0,046 ммоль). Смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Затем смесь перемешивают при 130°C в течение 1 ч, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамид

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинитрила (0,10 г, 0,30 ммоль) и КОН (84 мг, 1,5 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляют H₂O₂ (0,52 мл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют Na₂SO₃ и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинамид

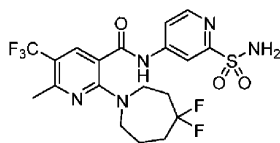
К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинамида (60 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (0,17 г, 0,51 ммоль), 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (0,14 г, 0,26 ммоль) и XantPhos-Pd-G2 (15 мг, 0,017 ммоль). Смесь дегазируют и обратно заполняют азотом три раза. Смесь перемешивают при 100°C в течение 13 ч. Раствор промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 7: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинамид (183)

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинамида (0,12 г, 0,15 ммоль) в ТФК (1 мл) и дихлорметане (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (41-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка). МСНР m/z (M+H): рассчитано 510,1, найдено 510,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,58 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,0, 5,6 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,63 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 3,33-3,40 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,04-2,16 (м, 4H).

Пример 184. 2-(4,4-Дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 4,4-дифтор-1-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)азепан

К раствору 1-(6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепана (промежуточное соединение 38, 1,8 г, 5,7 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляют 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,7 мл, 11 ммоль), K₂CO₃ (1,6 г, 11 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,42 г, 0,57 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч в атмосфере азота. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют, концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (4% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(3-бром-6-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К раствору 4,4-дифтор-1-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)азепана (1,2 г, 4,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NBS (1,1 г, 6,1 ммоль) по каплям при перемешивании при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч, затем разбавляют в EtOAc и воде. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (3% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-5-(трифторметил)никотинамид

Смесь 1-(3-бром-6-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепана (0,30 г, 0,80 ммоль), 4-амино-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (0,76 г, 1,6 ммоль), ДМАП (9,8 мг, 0,080 ммоль) и tBu₃-Pd-G2 (41 мг, 0,080 ммоль) помещают в ДМФ (10 мл) и продувают азотом в течение 10 мин. Затем добавляют Et₃N (0,56 мл, 4,0 ммоль). Реакционную пробирку загружают в раг реактор и дегазируют три раза азотом (N₂/вент), затем три раза оксидом углерода ((120 ф/кв.д CO)/вент). Смесь обрабатывают 120 ф/кв.д CO и нагревают до 120°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтруют и фильтрат разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

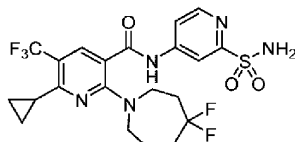
Стадия 4: 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-5-(трифторметил)никотинамида (0,43 г, 0,43 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФК (3 мл) перемешивают

при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь фильтруют и фильтрат разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=20/1) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 494,1, найдено 494,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,50-6,97 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 2H), 3,42 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,24-2,39 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 4H).

Пример 185. 6-Циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



Стадия 1: 1-(6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К раствору 1-(6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепана (промежуточное соединение 38, 0,70 г, 2,2 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляют циклопропилтрифторборат калия (0,66 г, 4,4 ммоль), K₂CO₃ (0,62 г, 4,4 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,16 г, 0,22 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч под азотом, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (5% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(3-бром-6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К раствору 1-(6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепана (0,30 г, 0,94 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют NBS (0,25 г, 1,4 ммоль) при перемешивании при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч, затем экстрагируют EtOAc и водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

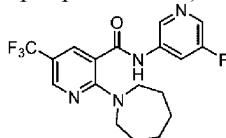
Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамид 1-(3-бром-6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторазепан (70 мг, 0,140 ммоль), 4-амино-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамид (80 мг, 0,17 ммоль), ДМАП (1,7 мг, 0,014 ммоль) и P(tBu)₃-Pd-G2 (7,2 мг, 0,014 ммоль) помещают в ДМФ (3 мл). Смесь дегазируют азотом в течение 10 мин, затем добавляют триэтиламин (43 мг, 0,42 ммоль). Реакционную пробирку дегазируют (3×N₂/вент), затем (3×CO (120 ф/кв.д)/вент) и затем обрабатывают 120 ф/кв.д СО и нагревают до 120°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтруют, и фильтрат разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

Раствор N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамойл)пиридин-4-ил)-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (60 мг, 0,073 ммоль) в ТФК (1 мл) и ДХМ (1 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (50-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 520,1, найдено 519,9.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (400 МГц, CD₃OD): 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,42 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,21-2,36 (м, 3H), 1,86-2,00 (м, 4H), 1,15-1,19 (м, 2H), 1,01-1,09 (м, 2H).

Пример 186. 2-(Азепан-1-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



К смеси 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (промежуточное соединение 17, 10 мг, 0,035 ммоль) в пиридине (0,3 мл) добавляют 3-амино-5-фторпиридин (11 мг, 0,10 ммоль) и ЭДК (10 мг, 0,052 ммоль). Смесь обрабатывают ультразвуком и перемешивают при температуре окружающей среды 16 ч в герметично закрытой пробирке. Затем смесь концентрируют в потоке азота, затем в высо-

ком вакууме.

Полученный остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (30-100% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/MS m/z (M+H): рассчитано 383,1, найдено 383,1.

¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, DMSO-d₄) 11,04 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,12 (дт, 1H), 8,02 (д, 1H), 3,34 (с, 4H), 1,75 (м, 4H), 1,45 (м, 4H).

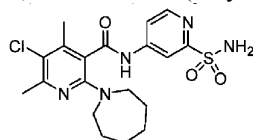
Таблица 8

Соединения из примеров 187-200 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 186.

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] +	Найден о [M+H] ⁺
187		2-(азепан-1-ил)-5-хлор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4,6-диметилпиридин-3-карбоксамид	389,2	389,2
188		2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамонил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	438,1	438,1
189		5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4,6-диметил-N-(5-сульфамонил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	460,1	460,1
190		2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамонил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	450,1	450,2
191		5-хлор-4,6-диметил-2-(1-пиперидил)-N-(5-сульфамонил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	424,1	424,1

192		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(5-сульфамонил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамид	442,1	442,1
193		2-(азепан-1-ил)-N-(5-циано-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	390,1	390,1
194		2-(азепан-1-ил)-N-(5-метокси-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	395,2	395,2
195		2-(азепан-1-ил)-N-(5-метил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	379,2	379,2
196		2-(азепан-1-ил)-N-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	395,2	395,2
197		2-(азепан-1-ил)-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	390,2	390,4
198		2-(азепан-1-ил)-N-(2-этилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	457,1	457,4
199		2-(азепан-1-ил)-N-(3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид	482,1	482,2
200		2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамид	433,1	433,3

Пример 201. 2-(Азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметилникотиновая кислота

К раствору 2,5-дихлор-4,6-диметилникотиновой кислоты (0,50 г, 2,3 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют DIPEA (2,0 мл, 11 ммоль), K₂CO₃ (2,0 г) и гексаметиленмин (1,1 г, 11 ммоль). Реакционную пробирку герметично закрывают и нагревают при 140°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт и разбавляют в EtOAc. Органический слой промывают 5% AcOH в воде, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (0-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

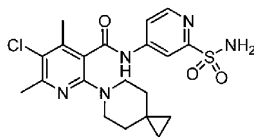
Стадия 2: 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамонилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметилникотиновой кислоты (35 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют ЭДК (36 мг, 0,19 ммоль) и 4-аминопиридин-2-сульфонамид (54 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18

колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 438,1, найдено 438,5.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, CD_3OD): 8,57 (д, $J=5,5$ Гц, 4Н), 8,36 (д, $J=1,6$ Гц, 4Н), 7,84 (дд, $J=5,5$, 1,9 Гц, 4Н), 3,58-3,53 (м, 18Н), 2,49 (с, 13Н), 2,33 (с, 13Н), 1,93 (с, 1Н), 1,75 (с, 15Н), 1,52 (с, 16Н).

Пример 202. 5-Хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 5-хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)никотиновая кислота

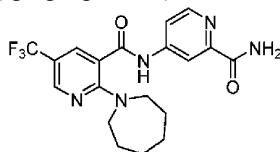
К смеси 2,5-дихлор-4,6-диметилникотиновой кислоты (0,50 г, 2,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,31 г, 2,3 ммоль) в пробирке добавляют ДМФ и 6-азаспиро[2.5]октан (0,56 г, 5,7 ммоль). Пробирку герметично закрывают и перемешивают при 135°C в течение 16 ч, затем смесь растворяют в EtOAc. Органический слой промывают 5% AcOH в воде, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору 5-хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)никотиновой кислоты (35 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляют ЭДК (34 мг, 0,18 ммоль) и 4-аминопиридин-2-сульфонамид (51 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч, затем концентрируют и очищают хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 450,1, найдено 450,4.

^1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, CD_3OD): 8,58 (д, $J=5,3$ Гц, 3Н), 8,40 (с, 3Н), 7,84 (д, $J=5,3$ Гц, 3Н), 3,36-3,31 (м, 14Н), 2,54 (с, 10Н), 2,38 (с, 9Н), 1,93 (с, 1Н), 1,36-1,31 (м, 12Н), 0,28 (с, 11Н).

Пример 203. 4-(2-(Азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид



Стадия 1: 2-(азепан-1-ил)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид

Указанное в заголовке соединение синтезируют согласно методу синтеза для примера 202, начиная с промежуточного соединения 17.

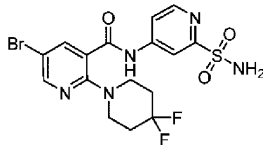
Стадия 2: 4-(2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид

Смесь 2,2,2-трифторацетата 2-(азепан-1-ил)-3-((2-цианопиридин-4-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)пиридин-1-ия (11 мг, 0,021 ммоль) и NaOH (7,2 мкл, 0,043 ммоль) в MeOH

(500 мкл) нагревают до 80°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (5-9% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z ($M+H$): рассчитано 408,2, найдено 408,4.

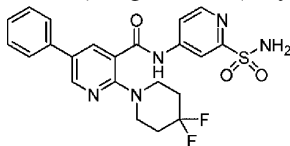
^1H ЯМР δ (ч./млн) (600 МГц, CD_3OD): 8,60 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 8,54 (с, 2Н), 8,47 (с, 2Н), 8,06 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 8,02 (с, 2Н), 4,09 (с, 1Н), 3,58 (кв, $J=8,5$, 7,0 Гц, 10Н), 3,30 (с, 24Н), 1,83 (с, 8Н), 1,53 (с, 9Н).

Пример 204. 5-Бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Указанное в заголовке соединение синтезируют согласно методике синтеза для примера 203, начиная с 2-хлор-5-бром-никотиновой кислоты. МСНР m/z (M , $M+2$): рассчитано 476,0/478,0, найдено 476,2/478,2.

Пример 205. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-фенил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фенилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

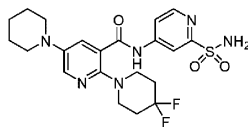
Смесь фенилбороновой кислоты (14 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил((4-(5-бром-2-(4,4-

дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамата (промежуточное соединение 39, 50 мг, 0,08 ммоль), трехосновного фосфата калия (50 мг, 0,24 ммоль) и Xphos Pd G2 (6,2 мг, 0,0079 ммоль) суспендируют в ТГФ (0,80 мл). Реакционную пробирку герметично закрывают и дегазируют вакуумом и продувают азотом (5х). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч, затем фильтруют через слой Celite™, промывают этилацетатом и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фенил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору неочищенного трет-бутил трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фенилникотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (50 мг, 0,079 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,31 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч и затем концентрируют продуванием воздуха через смесь. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 474,1, найдено 474,4.

Пример 206. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



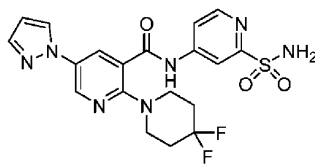
Стадия 1: трет-бутил ((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

Смесь трет-бутил((4-(5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамата (промежуточное соединение 39, 50 мг, 0,08 ммоль), карбоната цезия (0,13 г, 0,40 ммоль) и Ruphos Pd G2 (12 мг, 0,016 ммоль) суспендируют в диоксане (0,80 мл). Затем добавляют пиперидин (23 мкл, 0,24 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывают и дегазируют в вакууме и продувают N₂ (5х). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 5 ч затем 100°C в течение 15 ч, затем фильтруют через слой Celite™, промывают этилацетатом и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору трет-бутил((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (46 мг, 0,079 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,30 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч затем концентрируют продуванием воздуха по верху. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 481,2, найдено 481,5.

Пример 207. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: трет-бутил ((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

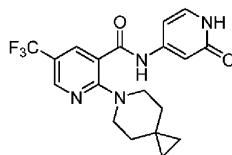
Смесь 1H-пиразола (16 мг, 0,24 ммоль), трет-бутил((4-(5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамата (промежуточное соединение 39, 50 мг, 0,08 ммоль), карбоната цезия (51 мг, 0,16 ммоль) и йодида меди(I) (12 мг, 0,063 ммоль) суспендируют в ДМСО (0,80 мл). Затем добавляют (1R,2R)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (12 мкл, 0,079 ммоль), и реакционный сосуд герметично закрывают и дегазируют в вакууме и продувают азотом (5х). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 5 ч, затем разделяют между водой и этилацетатом. Органический слой отделяют и промывают водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору неочищенного трет-бутил ((4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)никотинамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (44 мг, 0,079 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) при 0°C добавляют ТФК (0,30 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч и затем концентрируют продувание воздуха по верху. Полученный остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. МСНР

m/z (M+H): рассчитано 464,1, найдено 464,4.

Пример 208. N-(2-Оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамид



К смеси N-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (пример 143, 131 мг, 0,322 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавляют гидрохлорид пиридина (0,19 г, 1,6 ммоль), и полученную смесь нагревают при 105°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Добавляют еще гидрохлорид пиридина (250 мг) и смесь нагревают при 105°C в течение 3 ч. Смесь затем разбавляют EtOAc, промывают насыщенным водным NaHCO₃, водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют с получением остатка. Остаток прополаскивают CHCl₃ и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения. МСНР m/z (M+H): рассчитано 393,2, найдено 393,1.

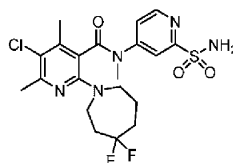
¹H ЯМР δ (ч./млн) (500 МГц, DMSO-d₄) 11,26 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,56 (м, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,52 (м, 4H), 1,38 (м, 4H), 0,33 (с, 4H).

Таблица 9

Соединения из примеров 209-213 получают согласно методу синтеза, аналогичному методу синтеза для примера 208

Пример	Соединение	Наименование	Рассч. [M+H] ⁺	Найден [M+H] ⁺
209		5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)никотинамид	387,2	387,2
210		2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	417,1	417,1
211		5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(пиперидин-1-ил)никотинамид	361,1	361,2
212		2-(азепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамид	381,1	381,2
213		2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамид	375,2	375,2

Пример 214. 5-Хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметил-N-(2-сульфоилпиридин-4-ил)никотинамид



Стадия 1: 2,5-дихлор-N,4,6-триметилникотинамид

Смесь 2,5-дихлор-4,6-диметилникотиновой кислоты (150 мг, 0,68 ммоль) в SOCl₂ (2,0 мл, 27 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь выпаривают при пониженном давлении, и полученный остаток растворяют в ТГФ (2 мл).

Раствор добавляют по каплям к раствору метанамина (2,0 мл, 0,68 ммоль) в воде при комнатной

температуре. Полученную смесь очищают преп. TLC (петролейный эфир:этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметилникотинамид

К смеси 2,5-дихлор-N,4,6-триметилникотинамида (50 мг, 0,21 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторазепана (промежуточное соединение 40, 44 мг, 0,26 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют DIPEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч, затем добавляют дополнительный гидрохлорид 4,4-дифторазепана (20 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 220°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметилникотинамид

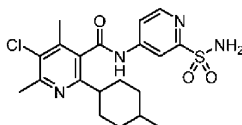
К смеси 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметилникотинамида (40 мг, 0,12 ммоль) и 4-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пиридин-2-сульфонамида (промежуточное соединение 4, 78 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,12 г, 0,36 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляют Xantphos G3 (11 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Смесь затем обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид

К раствору N-(2-(N,N-бис(2,4-диметоксибензил)сульфамоил)пиридин-4-ил)-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметилникотинамида (30 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ТФК (0,8 мл) при перемешивании при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают хроматографией с обращенной фазой (45-75% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 488,1, найдено 488,2.

¹H ЯМР 5 (500 МГц, CD₃OD): 8,46 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,0, 5,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,14-3,21 (м, 1H), 3,05-3,14 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,74-2,15 (м, 6H).

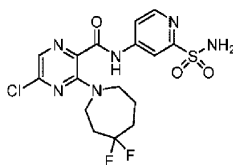
Пример 215. 5-Хлор-4,6-диметил-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамид



В пробирку добавляют йодид никеля(II) (17 мг, 0,053 ммоль), пиридин-2,6-бис(карбоксимидаид) (13 мг, 0,053 ммоль) и цинк (70 мг, 1,1 ммоль) и пробирку вакуумируют и обратно заполняют азотом. Затем ДМА (1,0 мл) добавляют в пробирку при перемешивании в течение 5 мин при комнатной температуре. Раствор 2,5-дихлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида (100 мг, 0,27 ммоль), NaI (80 мг, 0,53 ммоль) и 1-бром-4-метилциклогексана (94 мг, 0,53 ммоль) в ДМА (2 мл) добавляют в пробирку, содержащую вышеуказанную смесь. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч, затем смесь разбавляют ДМФ (2 мл), фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (38-58% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 437,1, найдено 437,2.

¹H ЯМР 5 (500 МГц, CD₃OD) 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,64-2,66 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,67-1,95 (м, 6H), 1,37-1,49 (м, 1H), 0,91-1,03 (м, 2H), 0,89 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 216. 5-Хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид



Стадия 1: 1-(6-хлор-3-йодпиразин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К смеси 3,5-дихлор-2-йодпиразина (4,0 г, 8,7 ммоль) и CsF (4,0 г, 26 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют гидрохлорид 4,4-дифторазепана (2,2 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в

течение 10 ч, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 1-(6-хлор-3-винилпиразин-2-ил)-4,4-дифторазепан

К раствору 1-(6-хлор-3-йодпиразин-2-ил)-4,4-дифторазепана (2,4 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (6,3 г, 19 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,47 г, 0,64 ммоль) и винилтрифторборат калия (1,3 г, 9,6 ммоль). Реакционную смесь дегазируют и обратно заполняют азотом (три раза), затем реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 13 ч. Смесь фильтруют, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 10/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбальдегид

К смеси 1-(6-хлор-3-винилпиразин-2-ил)-4,4-дифторазепана (1,2 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (3 мл) добавляют N-оксид 4-метилморфолина (1,0 г, 8,8 ммоль) и OsO_4 (0,014 мл, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют NaIO_4 (4,7 г, 22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 2 ч. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (5% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемой смеси 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбальдегида (0,10 г, 0,36 ммоль), 2-метилбут-2-ена (0,10 г, 1,5 ммоль) и NaH_2PO_4 (0,65 г, 5,4 ммоль) в tBuOH (3 мл) и воде (2 мл) добавляют одной порцией NaClO_2 (0,20 г, 2,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Органический слой сушат вымораживанием с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: трет-бутил трет-бутил((4-(5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамат

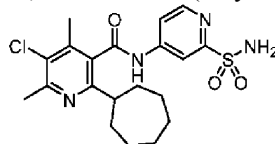
К раствору 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг неочищенной) и трет-бутил ((4-аминопиридин-2-ил)сульфонил)(трет-бутил)карбамата (промежуточное соединение 8, 0,17 г, 0,51 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют POCl_3 (0,064 мл, 0,69 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении до остатка, который разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (50% петролейный эфир/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид

Раствор трет-бутил трет-бутил((4-(5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиразин-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)сульфонил)карбамата (0,19 г, 0,25 ммоль) в ТФК (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в ДМФ и очищают хроматографией с обращенной фазой (39-59% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 447,1, найдено 447,1.

^1H ЯМР 5 (500 МГц, CD_3OD) 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92-7,96 (м, 2H), 3,72-3,82 (м, 2H), 3,47 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,29-2,40 (м, 2H), 1,91-2,07 (м, 4H).

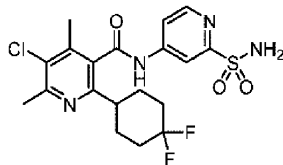
Пример 217. 5-Хлор-2-циклогептил-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



В пробирку добавляют йодид никеля(II) (17 мг, 0,053 ммоль), пиридин-2,6-бис(карбоксимидаид) (13 мг, 0,053 ммоль) и цинк (70 мг, 1,1 ммоль), и пробирку вакуумируют и обратно заполняют азотом. Затем ДМА (1,0 мл) добавляют в пробирку при перемешивании в течение 5 мин при комнатной температуре. Раствор 2,5-дихлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамида (100 мг, 0,27 ммоль), NaI (40 мг, 0,27 ммоль) и бромциклогептана (94 мг, 0,53 ммоль) в ДМА (1,5 мл) добавляют в пробирку, содержащую вышеуказанную смесь. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч, затем смесь разбавляют ДМФ (2 мл), фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (39-69% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z (M+H): рассчитано 437,1, найдено 437,2.

^1H ЯМР 5 (500 МГц, CD_3OD) 8,63 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,87-7,88(м, 1H), 2,82-2,90 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,80-1,92 (м, 6H), 1,38-1,67 (м, 6H).

Пример 218. 5-Хлор-2-(4,4-дифторциклогексил)-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамид



В пробирку добавляют йодид никеля(II) (17 мг, 0,053 ммоль), пиридин-2,6-бис(карбоксимид) (13 мг, 0,053 ммоль) и цинк (70 мг, 1,1 ммоль) и пробирку вакуумируют и обратно заполняют азотом. Затем ДМА (1,0 мл) добавляют в пробирку при перемешивании в течение 5 мин при комнатной температуре. Раствор 2,5-дихлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамойлпиридин-4-ил)никотинамида (100 мг, 0,27 ммоль), NaI (40 мг, 0,27 ммоль) и 4-бром-1,1-дифторциклогексана (106 мг, 0,53 ммоль) в ДМА (1,5 мл) добавляют в пробирку, содержащую вышеуказанную смесь. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч, затем смесь разбавляют ДМФ (2 мл), фильтруют и очищают хроматографией с обращенной фазой (43-63% MeCN в воде с 0,1% ТФК, C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения. MS/HR m/z ($M+H$): рассчитано 459,1, найдено 459,1.

^1H ЯМР 5 (500 МГц, CD_3OD) 8,61 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 2,74-2,83 (м, 1H), 2,63 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,07-2,23 (м, 4H), 1,75-1,96 (м, 4H).

Пример фармацевтической композиции

В качестве конкретного варианта осуществления пероральной фармацевтической композиции таблетка с активностью 100 мг состоит из 100 мг любого из примеров, 268 мг микрокристаллической целлюлозы, 20 мг кроскармеллозы натрия и 4 мг стеарата магния. Сначала смешивают активный агент, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу. Смесь затем смазывают стеаратом магния и прессуют в таблетки.

Биологические анализы

Методика эксперимента анализа Qube®

Соединения тестируют на каналах $\text{Na}_v1.8$ и $\text{Na}_v1.5$ человека, стабильно экспрессированных в 293 клетках почек эмбриона человека (НЕК). Измерения натриевого тока на Qube® проводят следующим образом: автоматизированные 384-луночные анализы с фиксацией потенциала на платформе Qube® (Sophion Biosciences) применяют для измерения ингибирования потока натрия через каналы $\text{Na}_v1.8$ и $\text{Na}_v1.5$ человека. Записи фиксации потенциала цельных клеток проводят на QChips® (Sophion Biosciences) при комнатной температуре. Измерения тока $\text{Na}_v1.8$ на Qube® получают следующим образом: токи $\text{Na}_v1.8$ вызывают 10 секундной последовательностью импульсов 1 Герц (Гц) от исходного потенциала -90 милливольт (мВ), доставляемого в клетки один раз в минуту в контрольных условиях (только ДМСО) и после добавления соединения. Стимулирование последовательностью потенциала 1 Гц состоит из десяти тестируемых импульсов до 10 милливольт (мВ) в течение 0 миллисекунд (мс), за каждым из которых следует 980 миллисекундная реполяризация до -67 милливольт. В конце 10-секундного стимулирования последовательностью импульсов, 5-секундную стадию гиперполяризации до -100 милливольт (мВ) используют для восстановления $\text{Na}_v1.8$ от быстрой инактивации. Пиковые токи, вызванные 1 и 10 тестируемыми импульсами применяют для определения значений IC_{50} для ингибирования в состоянии покоя и ингибирования в инактивированном состоянии. Измерение тока $\text{Na}_v1.5$ на Qube® проводят следующим образом: токи $\text{Na}_v1.5$ вызывают 20-секундной последовательностью импульсов 3 герца в контрольных условиях (только ДМСО) и после добавления соединения. Последовательность импульсов состоит из шестидесяти 20 миллисекундных тестовых импульсов до 0 милливольт от исходного потенциала -80 милливольт (мВ). Средние пиковые токи, вызванные последними 3 тестируемыми импульсами применяют для определения значений IC_{50} для ингибирования $\text{Na}_v1.5$.

Следующие буферы применяют для записей Qube®: Внешний буфер для Qube® записей $\text{Na}_v1.8$: 150 NaCl, 2 CaCl_2 , 5 KCl, 1 MgCl_2 , 10 HEPES, 12 декстроза; Внешний буфер для Qube® записей $\text{Na}_v1.5$: 120 N-метил-D-глюкамин, 40 NaCl, 1 KCl, 2,7 CaCl_2 , 5 HEPES, 0,5 MgCl_2 ; и Внутренний буфер для записей Qube®: 120 CsF, 30 CsCl, 10 EGTA, 5 HEPES, 5 NaF, 2 MgCl_2 .

Для всех экспериментов Qube® применяют анализы в автономном режиме для определения доли ингибирования как функции от концентрации лекарственного средства. Значения IC_{50} определяют подгонкой с уравнением Хилла.

Соединения настоящего изобретения имеют значения IC_{50} для $\text{Na}_v1.8$ в анализе Qube® менее чем 10 микромолей. Удельные значения IC_{50} соединений из примеров 1-218 в анализе Qube® перечислены в таблице I.

Таблица I. Значения IC_{50} (нМ) для примеров в Qube® анализе Na_v1.8

Пример	IC_{50} (нМ)		Пример	IC_{50} (нМ)
1	406		110	505
2	2189		111	633
3	2377		112	8413
4	5431		113	9332
5	820		114	95
6	355		115	1,6
7	2827		116	32
8	2354		117	18
9	816		118	54
10	174		119	30
11	212		120	2,9
12	94		121	58
13	4,1		122	20
14	45		123	28
15	6,5		124	50
16	12		125	144
17	3,1		126	21
18	0,9		127	220
19	1,6		128	94
20	67		129	753
21	4,5		130	3877
22	3,0		131	2,0
23	2,6		132	5,3
24	2,1		133	12
25	5,4		134	155
26	1856		135	57
27	31		136	494
28	1303		137	26
29	31		138	5,8
30	4,0		139	16
31	4,1		140	91

044113

32	4,3		141	245
33	35		142	29
34	50		143	1540
35	74		144	36
36	147		145	161
37	1247		146	177
38	24		147	22
39	441		148	26
40	4,1		149	57
41	5,1		150	77
42	341		151	89
43	37		152	155
44	59		153	310
45	1793		154	84
46	1,0		155	60
47	3,9		156	58
48	12		157	82
49	1,4		158	41
50	14		159	1627
51	6,6		160	9,2
52	2,8		161	63
53	0,8		162	22
54	2,1		163	10
55	1,4		164	3,3
56	9,1		165	2,1
57	31		166	13
58	10		167	52
59	116		168	17
60	14		169	6,9
61	15		170	24
62	105		171	9,2
63	20		172	0,3
64	23		173	199
65	94		174	4,1

66	88		175	53
67	25		176	1094
68	29		177	2,8
69	82		178	13
70	41		179	102
71	60		180	14
72	714		181	17
73	225		182	62
74	319		183	82
75	233		184	0,5
76	389		185	3,8
77	2978		186	1288
78	5077		187	141
79	21		188	5,9
80	31		189	13
81	39		190	31
82	54		191	124
83	114		192	163
84	147		193	654
85	152		194	1555
86	172		195	2774
87	223		196	5186
88	275		197	244
89	275		198	425
90	294		199	5071
91	616		200	9665
92	659		201	1,3
93	707		202	1,9
94	745		203	139
95	1419		204	55
96	1621		205	71
97	1896		206	363
98	2366		207	1081
99	2558		208	287
100	4629		209	12
101	3,9		210	86
102	27		211	357
103	166		212	570
104	56		213	80
105	696		214	347
106	103		215	6,6
107	139		216	80
108	191		217	3,2
109	289		218	2,4

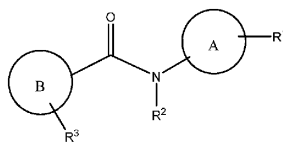
Объем формулы изобретения не должен ограничиваться предпочтительными вариантами осуществления, изложенными в примерах, но должен иметь самую широкую интерпретацию, совместимую с описанием в целом.

Хотя изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на определенные конкретные его варианты осуществления, специалисты в данной области техники поймут, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или добавления методик и протоколов могут быть выполнены без отклонения от объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных дозировок, изложенных в настоящем документе выше, могут быть применимы как следствие вариаций в реакции млекопитающего, подвергающегося лечению, по любому из показаний соединениями настоящего изобретения, указанными выше. Наблюдаемые конкретные фармакологические ответы могут варьироваться в зависимости от конкретных выбранных активных соединений или наличия фармацевтических носителей, а также от типа используемой композиции и способа введения, и такие ожидаемые вариации

или различия в результатах рассматриваются в соответствии с объектами и практиками настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы I



или их фармацевтически приемлемой соли, где А выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиридина,
- (2) пиримидина,
- (3) пиразина,
- (4) индазола,
- (5) имидазо[1,2-а]пиридина,
- (6) пирроло[3,2-с]пиридина,
- (7) пирроло[2,3-б]пиридина,
- (8) пиразола,
- (9) тиофена и
- (10) 1,2,4-оксадиазола,

где А не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^а;

В выбран из группы, состоящей из:

- (1) пиразина,
- (2) пиридина,
- (3) пиримидина и
- (4) пиридазина,

где каждый В не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^б;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -SO₂NH₂,
- (2) -SO₂C₁₋₆алкила,
- (3) -SO₂NH-C₁₋₆алкила,
- (4) -SO₂C₃₋₆циклоалкила,
- (5) -C(O)NH₂,
- (6) -CO₂H,
- (7) -CN,
- (8) галогена,
- (9) -OH,
- (10) -OC₁₋₆алкила и
- (11) -C₁₋₆алкила,

где каждый алкил и циклоалкил не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^д;

R² выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода и
- (2) -C₁₋₆алкила;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) моноциклического, бициклического или спироциклического C₃₋₁₂циклоалкильного кольца и
- (2) моноциклического, бициклического или спироциклического C₂₋₁₂циклогетероалкильного кольца,

где циклогетероалкил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N(R^м), О и S, где каждое циклоалкильное кольцо и каждое циклогетероалкильное кольцо может быть конденсировано с арилом или гетероарилом и где каждый циклоалкил, циклогетероалкил, арил и гетероарил не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^с; где арил представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 6-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим; где гетероарил представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S и O;

каждый R^а выбирают из группы, состоящей из:

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

- (5) оксо,
- (6) -CN,
- (7) -C₃₋₆циклоалкила и
- (8) -C₂₋₅циклогетероалкила,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, OH, NH₂, NH(C₁₋₆алкила) и N(C₁₋₆алкила)₂, где циклогетероалкил содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S и O;

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

- (1) -CF₃,
- (2) -CHF₂,
- (3) -OCHF₂,
- (4) -OCH₂CF₃,
- (5) -OCF₃,
- (6) CN,
- (7) F,
- (8) Cl,
- (9) Br,
- (10) -CH₃,
- (11) -C(CH₃)₃,
- (12) -OCH₃,
- (13) циклопропана,
- (14) циклобутила,
- (15) пиперидина,
- (16) -CH₂-циклопропила,
- (17) -C₂алкинилциклопропила и
- (18) пиразола,

где каждый R^b не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^f;

каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -CF₃,
- (2) -CH₂CF₃,
- (3) -CHF₂,
- (4) -OCF₃,
- (5) CN,
- (6) галогена,
- (7) -C₁₋₆алкила,
- (8) оксо,
- (9) -OH,
- (10) -C₁₋₆алкил-OH,
- (11) -O-арила,
- (12) -O-гетероарила,
- (13) арила,
- (14) гетероарила,
- (15) -C₁₋₆алкиларила и
- (16) -C₁₋₆алкилгетероарила,

где каждый R^c не замещен или замещен от одного до пяти заместителями, выбранными из R^g; где арил представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 6-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим; где гетероарил представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S и O;

R^d независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода,
- (2) галогена,
- (3) OH,
- (4) оксо,
- (5) -C₁₋₆алкила,
- (6) -OC₁₋₆алкила,
- (7) NH₂,
- (8) NH(C₁₋₆алкила) и
- (9) N(C₁₋₆алкила)₂;

каждый R^f выбирают из группы, состоящей из:

- (1) галогена,

- (2) -C₁₋₆алкила,
- (3) -OH,
- (4) -OC₁₋₆алкила,
- (5) -OC₃₋₆циклоалкила,
- (6) -OC₂₋₆циклогетероалкила,
- (7) CN,
- (8) -NH₂,
- (9) -NH(C₁₋₆алкила),
- (10) -NH(C₃₋₆циклоалкила),
- (11) -NH(C₂₋₆циклогетероалкила),
- (12) -N(C₁₋₆алкила)₂,
- (13) -N(C₃₋₆циклоалкила)₂ и
- (14) -N(C₂₋₆циклогетероалкила)₂,

где каждый алкил, циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из -OH, галоген, циано и -S(O)₂CH₃, где циклогетероалкил содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S и O;

каждый R^g выбирают из группы, состоящей из:

- (1) галогена,
- (2) C₁₋₆алкила,
- (3) -OH,
- (4) -OC₁₋₆алкила,
- (5) -S(O)_m-C₁₋₆алкила,
- (6) -CN,
- (7) -CF₃,
- (8) -OCHF₂ и
- (9) -OCF₃,

где каждый алкил не замещен или замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, циано и -S(O)₂CH₃;

каждый R^m независимо выбирают из группы, состоящей из:

- (1) водорода и
- (2) -C₁₋₆алкила;

каждый m независимо равен 0, 1 или 2 и

каждый g независимо равен 0 или 1.

2. Соединение по п.1, где R² является водородом; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где A является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где B выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиридина,
- (2) пиримидина и
- (3) пиридазина,

где каждый B не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где B является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где R¹ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -SO₂NH₂,
- (2) -C(O)NH₂ и
- (3) -OH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, где R³ выбирают из группы, состоящей из моноциклического, бициклического или спироциклического C₃₋₈циклоалкильного кольца и моноциклического, бициклического или спироциклического C₂₋₁₂циклогетероалкильного кольца, где циклогетероалкил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N(R^m), O и S, и где каждый циклоалкил и циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, где R³ является моноциклическим, бициклическим или спироциклическим C₂₋₁₂циклогетероалкильным кольцом, где циклогетероалкил содержит азот и 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N(R^m), O и S, и где каждый циклогетероалкил не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, где R³ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) циклогексана,
- (2) циклогептана,

- (3) пирролидина,
- (4) азетидина,
- (5) пиперидина,
- (6) пиперазина,
- (7) азепана,
- (8) морфолина,
- (9) тиоморфолина,
- (10) оксазепана,
- (11) изоиндолина,
- (12) дигидроизохинолина,
- (13) азабицикло[2.2.1]гептана,
- (14) азабицикло[3.1.1]гептана,
- (15) азабицикло[4.1.0]гептана,
- (16) азабицикло[3.2.1]октана,
- (17) азабицикло[3.2.0]гептана,
- (18) азаспиро[2.5]октана,
- (19) дигидротиено[3,2-с]пиридина,
- (20) дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и
- (21) гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола,

где R^3 не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c ; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пирролидина,
- (2) азетидина,
- (3) пиперидина,
- (4) пиперазина,
- (5) азепана,
- (6) морфолина,
- (7) тиоморфолина,
- (8) оксазепана,
- (9) изоиндолина,
- (10) дигидроизохинолина,
- (11) азабицикло[2.2.1]гептана,
- (12) азабицикло[3.1.1]гептана,
- (13) азабицикло[4.1.0]гептана,
- (14) азабицикло[3.2.1]октана,
- (15) азабицикло[3.2.0]гептана,
- (16) азаспиро[2.5]октана,
- (17) дигидротиено[3,2-с]пиридина,
- (18) дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и
- (19) гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола,

где R^3 не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c ; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где R^3 выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиперидина,
- (2) азепана и
- (3) морфолина,

где R^3 не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c ; или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где

A выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиридина,
- (2) пиримидина,
- (3) пиразина,
- (4) индазола,
- (5) имидазо[1,2-а]пиридина,
- (6) пирроло[3,2-с]пиридина,
- (7) пирроло[2,3-б]пиридина,
- (8) пиразола,
- (9) тиофена и
- (10) 1,2,4-оксадиазола,

где A не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^a ;

В выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиридина,
- (2) пиримидина и
- (3) пиридазина,

где каждый В не замещен или замещен от одного до четырех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -SO₃H,
- (2) -SO₂NH₂,
- (3) -SO₂C₁₋₆алкила,
- (4) -SO₂NH-C₁₋₆алкила,
- (5) -SO₂C₃₋₆циклоалкила,
- (6) -C(O)NH₂,
- (7) -CO₂H,
- (8) -CN,
- (9) галогена,
- (10) -OH,
- (11) -OC₁₋₆алкила и
- (12) -C₁₋₆алкила

где каждый алкил и циклоалкил не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из R^d,
R² является водородом;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пирролидина,
- (2) азетидина,
- (3) пиперидина,
- (4) пиперазина,
- (5) азепана,
- (6) морфолина,
- (7) тиоморфолина,
- (8) оксазепана,
- (9) изоиндолина,
- (10) дигидроизохинолина,
- (11) азабицикло[2.2.1]гептана,
- (12) азабицикло[3.1.1]гептана,
- (13) азабицикло[4.1.0]гептана,
- (14) азабицикло[3.2.1]октана,
- (15) азабицикло[3.2.0]гептана,
- (16) азаспиро[2.5]октана,
- (17) дигидротиено[3,2-с]пиридина,
- (18) дигидроимидазо[1,2-а]пиразина и
- (19) гексагидрофуоро[3,2-б]пиррола,

где R³ не замещен или замещен от одного до восьми заместителями, выбранными из R^c;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где

А является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^a;

В является пиридином, где пиридин не замещен или замещен от одного до трех заместителями, выбранными из R^b;

R¹ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) -SO₂NH₂,
- (2) -C(O)NH₂ и
- (3) -OH;

R² является водородом;

R³ выбирают из группы, состоящей из:

- (1) пиперидина,
- (2) азепана и
- (3) морфолина,

где R³ не замещен или замещен от одного до шести заместителями, выбранными из R^c; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, выбранное из:

- 1) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(6-сульфамоилпиразин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 2) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 3) 5-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо))пиколиновой кислоты;

- 4) 4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо))пиколиновой кислоты;
- 5) N-(6-цианопиридин-3-ил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 6) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 7) 2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 8) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 9) 2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-метил-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 10) 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 11) 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(5-сульфамоилпиридин-3-ил)никотинамида;
- 12) 5,6-дициклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 13) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 14) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 15) 5-циклобутил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 16) 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 17) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 18) 6-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 19) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 20) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамида;
- 21) 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 22) 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 23) 5-хлор-6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 24) 6-циклобутил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 25) 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 26) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 27) 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамида;
- 28) 2-(5,5-дифтор-2-оксоазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 29) 2-(4,4-дихлорпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 30) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 31) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 32) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-4,6-диметил-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 33) N-{1-[(2-аминоэтил)сульфонил]-1H-пиразол-4-ил}-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;
- 34) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-индазол-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 35) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-[1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 36) N-[1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 37) N-[5-циклопропил-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 38) 2-циклопропил-4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамида;
- 39) 6-циклопропил-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридазин-4-карбоксамида;
- 40) 6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-(3,4,4-трифторазепан-1-ил)никотинамида;
- 41) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;
- 42) N-[2-(трет-бутилсульфамоил)пиридин-4-ил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

- 43) 5-циано-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 44) 5-(циклопропилэтинил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 45) 2-(азепан-1-ил)-N-(3-циано-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 46) 5-(циклопропилметил)-2-(4,4-дифторазаепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 47) (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 48) (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 49) (R)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 50) (S)-2-(4,4-дихлор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 51) 2-(4,4-дихлоразаепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 52) 2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 53) 5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-6-метил-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 54) (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 55) (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 56) (S)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 57) (R)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 58) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[(1S,5S)-1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 59) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[(1R,5R)-1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 60) N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 61) 2-[(1S,6S)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 62) 2-[(1R,6R)-7,7-дифтор-6-метил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 63) 2-((1R,5S)-8,8-дифтор-3-оксаоктан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 64) 2-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 65) 2-((1S,5R)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 66) (R)-2-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 67) (S)-2-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 68) 2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 69) 2-((1S,6S)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 70) 2-((1R,6R)-7,7-дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 71) 2-[(1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 72) 2-[(1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 73) (R)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 74) (S)-2-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

- 75) 2-((3R,4s,5S)-4-гидрокси-3,4,5-триметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 76) 2-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 77) 2-[(3S,4S)-4-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 78) 2-[(3S,4r,5R)-4-гидрокси-3,5-диметил-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 79) 2-(6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 80) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамида;
- 81) 2-[3-(3,5-дифторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 82) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамида;
- 83) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамида;
- 84) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-2-тиоморфолино-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 85) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)фенил]пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 86) 2-(3-бензил-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиазин-7-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 87) 2-[3,3-диметил-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 88) 2-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 89) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[8-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 90) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-2-[4-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 91) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 92) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-2-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 93) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 94) 2-(3-пиразол-1-илпирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 95) 2-[2-(4-фторфенил)-1-пиперидил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 96) 2-(2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуоро[3,2-b]пиррол-4-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 97) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[3-[4-(трифторметил)фенокси]азетидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 98) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)-2-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-1-пиперидил]пиридин-3-карбоксамида;
- 99) 2-[4-(циклопропилметил)-3-оксопиперазин-1-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 100) N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 101) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 102) 2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 103) 2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 104) (S)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамида;
- 105) (R)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамида;
- 106) 2-[(2R)-6,6-диметил-2-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

- 107) 2-(2,2-диметил-1,4-оксазепан-4-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 108) 2-[(7S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 109) N-[2-(трет-бутилсульфамоил)-4-пиридил]-5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)пиридин-3-карбоксамида;
- 110) 2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 111) 2-[(2R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 112) 2-(3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 113) 2-(6-фтор-1,1-диметилизоиндолин-2-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 114) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-метил-5-сульфамоилтиофен-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 115) 2-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 116) 5-хлор-2-[(7R)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;
- 117) 5-хлор-2-[(7S)-7-(дифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;
- 118) (R)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамида;
- 119) (S)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил)никотинамида;
- 120) 2-[(2S,7R)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 121) 2-[(2R,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 122) 2-[(2R,7R)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 123) 2-[(2S,7S)-2-метил-7-(трифторметил)-1,4-оксазепан-4-ил]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 124) (S)-5-хлор-2-(2-(дифторметил)морфолино)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 125) (R)-5-хлор-2-(2-(дифторметил)морфолино)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 126) N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 127) (R)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)никотинамида;
- 128) N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-[3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида;
- 129) (S)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 130) (R)-2-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 131) 2-(4,4-дифтор-3-метилазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 132) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 133) 2-[(2R,6S)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 134) 2-[(2S,6R)-2-этил-6-(трифторметил)морфолино]-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 135) (R)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 136) (S)-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 137) 4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамид;
- 138) 6-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 139) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-сульфамоил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

- 140) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 141) 2-(азепан-1-ил)-N-(6-сульфамоил-2-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 142) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 143) N-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 144) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 145) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 146) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-метокси-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 147) 2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 148) 2-[(3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 149) 2-[(3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 150) N-(2-циано-4-пиридил)-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 151) N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-тетрафтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 152) 2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-метилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 153) 2-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 154) (R)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 155) (S)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 156) 4-(2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо))пиколинамида;
- 157) N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3S)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 158) N-(2-карбамоил-4-пиридил)-2-[(3R)-4,4-дифтор-3-метил-1-пиперидил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 159) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метокси-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 160) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 161) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 162) (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 163) (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 164) (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 165) (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 166) 6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 167) 6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 168) 6-циклобутил-2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)морфолино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 160) 5-хлор-6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 170) 6-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 171) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(дифторметокси)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 172) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 173) 4-(4,4-дифторазепан-1-ил)-2-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиримидин-5-карбоксамида;
- 174) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 175) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

- 176) 4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо))пиридин-2-сульфоновой кислоты;
- 177) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)никотинамида;
- 178) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 179) 3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамида;
- 180) 5-(трет-бутил)-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 181) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)никотинамида;
- 182) 5-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-6-(трифторметокси)никотинамида;
- 183) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтоксид)никотинамида;
- 184) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 185) 6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 186) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 187) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4,6-диметилпиридин-3-карбоксамида;
- 188) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 189) 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4,6-диметил-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 190) 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 191) 5-хлор-4,6-диметил-2-(1-пиперидил)-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 192) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метокси-N-(5-сульфамоил-3-пиридил)пиридин-3-карбоксамида;
- 193) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-циано-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 194) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-метокси-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 195) 2-(азепан-1-ил)-N-(5-метил-3-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 196) 2-(азепан-1-ил)-N-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 197) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-циано-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 198) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-этилсульфонил-4-пиридил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 199) 2-(азепан-1-ил)-N-(3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;
- 200) 2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамида;
- 201) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 202) 5-хлор-4,6-диметил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 203) 4-(2-(азепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо))пиколинамида;
- 204) 5-бром-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 205) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фенил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 206) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 207) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
- 208) N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 209) 5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)никотинамида;
- 210) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;
- 211) 5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(пиперидин-1-ил)никотинамида;
- 212) 2-(азепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида и
- 213) 2-(азепан-1-ил)-5-хлор-4,6-диметил-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамида; или его фармацевтически приемлемая соль.
15. Соединение по п.1, выбранное из:
- 1) 5-хлор-2-(4,4-дифторциклогексил)-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
 - 2) 5-хлор-2-циклогептил-4,6-диметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;
 - 3) 5-хлор-3-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)пиразин-2-карбоксамида;
 - 4) 5-хлор-4,6-диметил-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида и
 - 5) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N,4,6-триметил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, применимого для лечения расстройства, состояния или заболевания, которое отвечает на ингибирование активности канала $Na_v1.8$ у млекопитающего.

18. Применение по п.17 или его фармацевтически приемлемой соли, где расстройство, состояние или заболевание, которое отвечает на ингибирование активности канала $Na_v1.8$ представляет собой болевое расстройство, кашлевое расстройство, острое зудящее расстройство или хроническое зудящее расстройство.

19. Применение по п.18, где расстройством является болевое расстройство.

20. Применение по п.19, где болевое расстройство выбрано из острой боли, воспалительной боли или невропатической боли.

21. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для терапии.

22. Способ лечения или профилактики расстройства, состояния или заболевания, которое отвечает на ингибирование активности канала $Na_v1.8$ у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по п.22, где расстройство выбрано из болевого расстройства, кашлевого расстройства, острого зудящего расстройства или хронического зудящего расстройства.

24. Способ по п.23, где расстройством является болевое расстройство.

25. Способ по п.24, где болевое расстройство выбрано из острой боли, воспалительной боли или невропатической боли.

26. Соединение по п.1, выбранное из:

1) (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

2) (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

3) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

4) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

5) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)мофролино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

6) 5-хлор-6-циклобутил-2-((2S,6R)-2-метил-6-(трифторметил)мофролино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

7) 5-хлор-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

8) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-6-(дифторметил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

9) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

10) 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

11) 5-хлор-6-циклобутил-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамида;

12) 4-(2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-5-(трифторметил)никотинамидо)пиколинамида;

13) 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамида и

14) 2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.1, которое является (S)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамидом; или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.1, которое является (R)-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)никотинамидом; или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.1, которое является 5-хлор-6-циклобутил-2-((2R,6S)-2-метил-6-(трифторметил)мофролино)-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)-никотинамидом; или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по п.1, которое является 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-6-метил-N-(2-сульфамоилпиридин-4-ил)никотинамидом; или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.1, которое является 5-хлор-6-циклопропил-2-(4,4-дифторазепан-1-ил)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)никотинамидом; или его фармацевтически приемлемая соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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