

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391086 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.08(22) Дата подачи заявки
2021.10.06(51) Int. Cl. C07D 235/26 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(54) ПОЛУЧЕНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛОНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИАЦИЛГЛИЦЕРИД-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2

(31) 63/089,068

(32) 2020.10.08

(33) US

(86) PCT/US2021/053680

(87) WO 2022/076495 2022.04.14

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

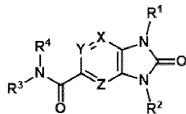
(72) Изобретатель:

Лим Йеон-Хее, Эшли Эрик Р., Бао
Цзяньмин, Чэн Чэнь, Роан Джеймс П.,
Саутгейт Эмма Хелен (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства, которые являются ингибиторами DGAT2. Также предложены способы получения соединений формулы I, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, и способы применения указанных соединений для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, и связанных с ними заболеваний и состояний, включающие в себя введение соединения формулы I нуждающемуся в этом пациенту.

A1

202391086

202391086

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577751EA/23

ПОЛУЧЕНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛОНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИАЦИЛГЛИЦЕРИД-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим соединениям, которые ингибируют диацилглицерид-О-ацилтрансферазу 2 («DGAT2»), и которые могут быть применимы для предупреждения, лечения или выполнения функции средства для обращения развития стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и связанных с ними заболеваний и состояний, а также к способам получения таких соединений и фармацевтических композиций, содержащих указанное соединение и фармацевтический носитель.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Триацилглицерины («TG») выполняют несколько функций в живых организмах. Одной такой функцией TG является накопление энергии. TG также играют роль в синтезе мембранных липидов. Синтез TG в клетках может защищать их от потенциально токсичных эффектов избытка жирных кислот («FA»). В энтероцитах и гепатоцитах TG синтезируются для сборки и секреции липопротеинов, которые осуществляют перенос FA между тканями. На поверхности кожи TG функционируют в качестве барьера для воды, а в жировой ткани TG обеспечивают изолирование микроорганизмов.

Глицерофосфатный и моноацилглицериновый метаболические пути являются основными путями биосинтеза TG. Однако, последняя стадия синтеза TG включает в себя взаимодействие ацил-СоА жирных кислот и диацилглицерина («DAG») с формированием TG. Эта реакция катализируется ферментами ацил-СоА:диацилглицеринацил-трансферазами («DGAT»). Было идентифицировано два фермента DGAT, DGAT1 и DGAT2. Хотя DGAT1 и DGAT2 катализируют одну и ту же реакцию, они существенно различаются на уровне ДНК и последовательностей белка. В методах анализа *in vitro* DGAT2 может использовать эндогенную жирную кислоту для синтеза TG, тогда как DGAT1, по-видимому, более зависим от экзогенной жирной кислоты (Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283). Инактивация DGAT2 нарушает рост цитозольных липидных капель, тогда как инактивация DGAT1 оказывает противоположный эффект (Li et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015, 35, 1080).

DGAT2 представляет собой интегральный мембранный белок эндоплазматического ретикулума и выражено экспрессируется в жировой ткани и печени. DGAT2, по-видимому, представляет собой доминантный DGAT фермент, который регулирует гомеостаз TG *in vivo*. Мыши, дефицитные по DGAT2, живут лишь несколько часов после рождения. С другой стороны, мыши, дефицитные по DGAT1, являются жизнеспособными

(Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283).

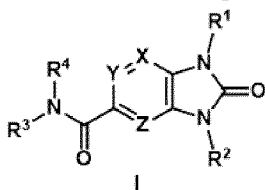
Несмотря на то, что этот фенотип летален в перинатальном периоде, метаболическую роль DGAT2 преимущественно изучали в исследованиях с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) у грызунов. В этом случае нокдаун DGAT2 у мышей ob/ob с DGAT2 генно-специфичными ASO приводит к дозозависимому снижению липопротеина очень низкой плотности («VLDL») и к снижению TG, общего холестерина и ApoB в плазме (Liu, et al., Biochim. Biophys Acta 2008, 1781, 97). В том же исследовании обработка мышей ob/ob антисмысловым олигонуклеотидом DGAT2 приводила к снижению набора массы тела, жировой массы и содержания TG в печени (Ibid). В другом исследовании антисмысловая обработка мышей ob/ob улучшала стеатоз печени и гиперлипидемию (Yu, et al., Hepatology, 2005, 42, 362). В другом исследовании было продемонстрировано, что стеатоз печени и резистентность к инсулину, индуцированные рационом питания, улучшались при нокауте DGAT2 у крыс. Указанные эффекты, по-видимому, уникальны для ингибирования DGAT2, поскольку ASO в отношении DGAT1 не приводят к аналогичным благоприятным эффектам. Хотя молекулярный механизм, лежащий в основе указанных наблюдений, остается неясным, обобщенные данные позволяют предположить, что супрессия DGAT2 ассоциирована со сниженной экспрессией липогенных генов (SREBP1c, ACC1, SCD1 и mtGPAT) и повышенной экспрессией окислительных/термогенных генов (CPT1, UCP2) (Choi et al., J. Bio. Chem., 2007, 282, 22678).

В свете вышесказанного, ингибиторы DGAT2 применимы для лечения заболевания, относящегося к спектру метаболического синдрома, такого как стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, снижение когнитивных функций, деменция, кардиоренальные заболевания, такие как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и связанные с ними заболевания и состояния.

Соединения-ингибиторы DGAT2 описаны в документах WO2021064590, WO2016036633, WO2016036636, WO2016036638, WO2018093696, WO2018093698, WO2013150416, US20150259323, WO2015077299, WO2017011276, WO2018033832, US201801628, WO2003053363.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, представленным формулой I:



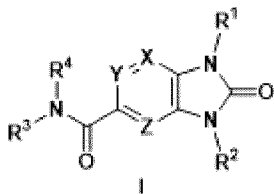
и их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам и пролекарствам, которые являются ингибиторами DGAT2. Также предложены способы получения соединений формулы I, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, и способы применения указанных соединений для лечения стеатоза печени,

неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, и связанных с ними заболеваний и состояний, включающие в себя введение соединения формулы I нуждающемуся в этом пациенту.

ПОДРОБНОЕ РАСКРЫТИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЕ

Формула I

Настоящее раскрытие относится к соединениям, характеризующимся структурной формулой I:



или их фармацевтически приемлемым солям, где:

X, Y и Z независимо выбраны из N или C(R⁵);

R¹ представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁶, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁶, или

(3) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁶;

R² представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁷,

(3) C₁₋₆-алкил, незамещенный или необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, OH, CF₃ или -CN,

(4) (C₃₋₆)циклоалкил, незамещенный или необязательно монозамещенный или дизамещенный C₁₋₃-алкилом, галогеном, OH, CF₃ или CN,

(5) -(C₃₋₆)алкилC(O)NH₂,

(6) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероцикл является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁷,

(7) -CH₂-арил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷,

(8) -SO₂(C₁₋₆)алкил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷, или

(9) -SO₂-арил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷;

R^3 представляет собой

(1) 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3) $-(C_{1-6})$ алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4) $-(C_{1-6})$ алкил-арил,

(5) $-(C_{1-6})$ алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6) $-(C_{1-6})$ алкил,

(7) $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(8) $-(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(9) $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ или

(10) $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^9 , и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{10} ;

R^4 представляет собой

(1) водород или

(2) (C_{1-3}) алкил,

или R^3 и R^4 объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием моно- или бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{11} ,

при наличии каждый R^5 выбран из

(1) водорода,

(2) (C_{1-6}) алкила,

(3) (C_{3-6}) циклоалкила,

(4) (C_{1-6}) галогеналкила,

(5) циано или

(6) галогена,

при наличии каждый R^6 независимо выбран из

(1) циано,

(2) галогена,

(3) $-OC_{1-6}$ алкила,

(4) (C_{3-6}) циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OH,

(5) $-C(=O)NH_2$,

(6) $-O(C_{3-6})$ циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен галогеном, C_{1-}

алкилом или ОН,

- (7) гидрокси,
- (8) $N(R^{11})_2$,
- (9) (C_{1-6}) галогеналкил-,
- (10) $-O(C_{1-6})$ галогеналкила,
- (11) $-SO_2(C_{1-6})$ алкила,
- (12) $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкила,
- (13) $-SC_{1-6}$ алкила,
- (14) $N(R^{11})C(O)R^{11}$,
- (15) $-SC_{1-6}$ галогеналкила или
- (16) (C_{1-6}) алкила;

при наличии каждый R^7 независимо выбран из

- (1) (C_{1-3}) алкила,
- (2) галоген,
- (3) (C_{1-6}) алкокси-,
- (4) (C_{1-6}) галогеналкил- или
- (5) гидрокси;

при наличии R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из

- (1) водорода,
- (2) (C_{1-3}) алкила или
- (3) (C_{3-7}) циклоалкила;

при наличии каждый R^9 независимо выбран из

- (1) (C_{1-3}) алкила,
- (2) (C_{1-3}) галогеналкил-,
- (3) оксо,
- (4) (C_{3-6}) циклоалкила,
- (5) $N(R^{11})_2$,
- (6) гидрокси,

- (7) (C_{1-3}) алкоксил-,
- (8) циано или
- (9) галогена;

при наличии R^{10} независимо выбран из

- (1) (C_{1-3}) алкокси-,
- (2) гидрокси,
- (3) галогена,
- (4) (C_{1-3}) галогеналкил- или
- (5) $N(R^{11})_2$;

при наличии R^{11} независимо представляет собой

- (1) водород или
- (2) (C_{1-3}) алкил.

Вариант осуществления 1 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1 представляет собой

фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{3-6} -циклоалкила, OC_{1-3} -алкила, OC_{1-3} -галогеналкила, OC_{3-6} -циклоалкила, $-SC_{1-3}$ -алкила, $-SC_{1-3}$ -галогеналкила, $S(O)_2C_{1-3}$ -алкила, где циклоалкил необязательно замещен галогеном или OH;

6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{3-6} -циклоалкила, OC_{1-3} -алкила, OC_{1-3} -галогеналкила, $O-C_{3-6}$ -циклоалкила или CN, где циклоалкил представляет собой циклопропил, и циклопропил необязательно замещен галогеном или OH;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) -алкила, (C_{3-6}) -циклоалкила, (C_{1-3}) -галогеналкил-, OH или OC_{1-3} -алкила; или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным галогеном, (C_{1-3}) -алкилом, (C_{3-6}) -циклоалкилом, (C_{1-3}) -галогеналкил-, OH или OC_{1-3} -алкилом.

Вариант осуществления 2 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно варианту осуществления 1, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1 не является алкилом.

Вариант осуществления 3а настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-2, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1 представляет собой

фенил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -галогеналкилом, C_{3-6} -циклоалкилом, $O-C_{3-6}$ -циклоалкилом, CN, $NHC(O)C_{1-3}$ -алкилом, NC_{1-3} -алкилом, $C(O)NH_2$, SC_{1-3} -алкилом, $S(O)_2NHC_{1-3}$ -алкилом, $S(O)_2C_{1-3}$ -алкилом, OC_{1-3} -алкилом или OC_{1-3} -галогеналкилом, где циклоалкил дополнительно необязательно замещен галогеном;

пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, OC_{1-3} -алкила или OC_{1-3} -галогеналкила;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) -алкила, (C_{3-6}) -циклоалкила, (C_{1-3}) -галогеналкил-, OH или OC_{1-3} -алкила, или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным галогеном, (C_{1-3}) -алкилом, (C_{3-6}) -циклоалкилом, (C_{1-3}) -галогеналкил-, OH или

ОС₁₋₃алкилом.

Вариант осуществления 3b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-2, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой

фенил, необязательно замещенный галогеном, С₁₋₃алкилом, С₃₋₆циклоалкилом, О-С₃₋₆циклоалкилом, ОС₁₋₃алкилом или ОС₁₋₃галогеналкилом, где циклоалкил дополнительно необязательно замещен галогеном;

пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁₋₃алкила, С₃₋₆циклоалкила, ОС₁₋₃алкила или ОС₁₋₃галогеналкила;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (С₁₋₃)алкила, (С₃₋₆)циклоалкила, (С₁₋₃)галогеналкил-, ОН или ОС₁₋₃алкила, или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным галогеном, (С₁₋₃)алкилом, (С₃₋₆)циклоалкилом, (С₁₋₃)галогеналкил-, ОН или ОС₁₋₃алкилом.

Вариант осуществления 4a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-3, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой

фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, CF₃, CN, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, SCH₃, S(O)₂NHCH₃, S(O)₂CH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂, OCH₂CHF₂, OCF₃, OCF₂CHF₂, NHC(O)CH₃, циклопропила, О-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 F;

пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из ОС(F)₂(CH₃), OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂, OCH₂CHF₂, OCF₃, OCF₂CHF₂, OCF₂CHF₂ или циклопропила;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (С₁₋₃)алкила, (С₃₋₆)циклоалкила, (С₁₋₃)галогеналкил-, ОН или ОС₁₋₃алкила; или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из атома N, O и S, необязательно замещенный СН₃.

Вариант осуществления 4b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-3, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой

фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из

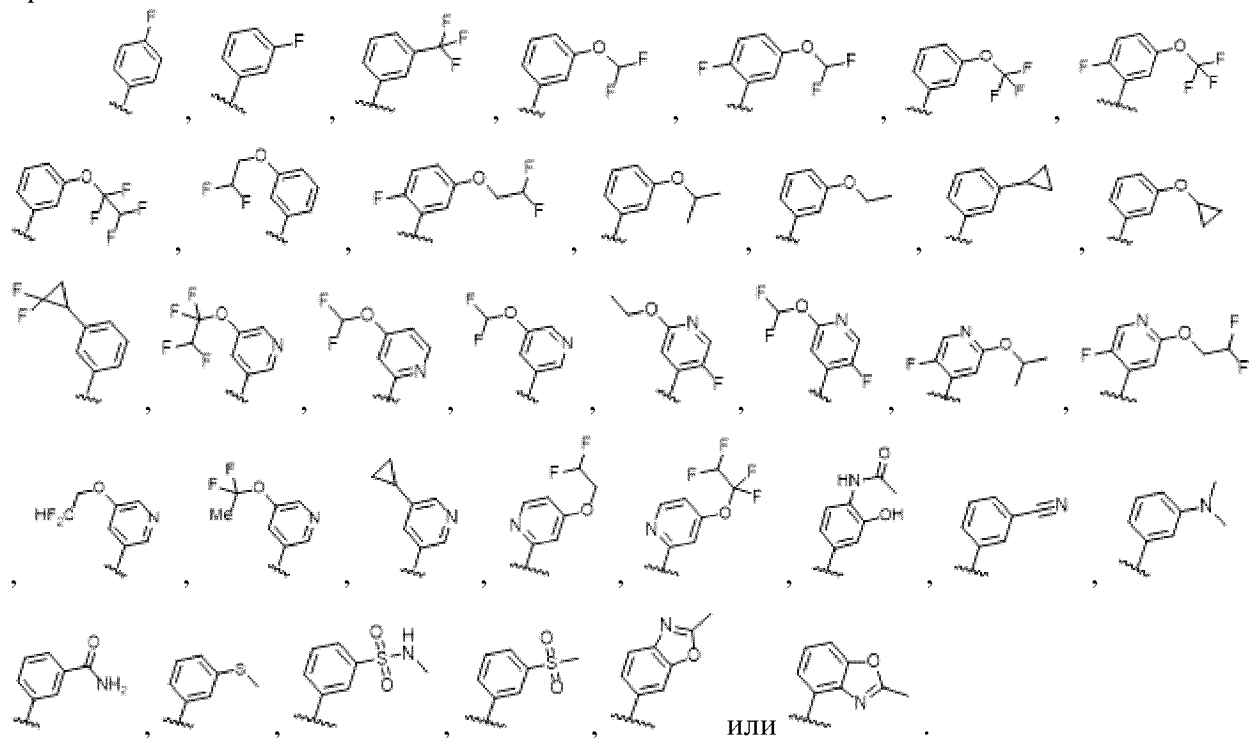
F, OCH_2CH_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, OCHF_2 , OCH_2CHF_2 , OCF_3 , OCF_2CHF_2 , циклопропила, O-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 F;

пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из $\text{OC}(\text{F})_2(\text{CH}_3)$, OCH_2CH_3 , OCHF_2 , OCH_2CHF_2 , OCF_3 , OCF_2CHF_2 или циклопропила;

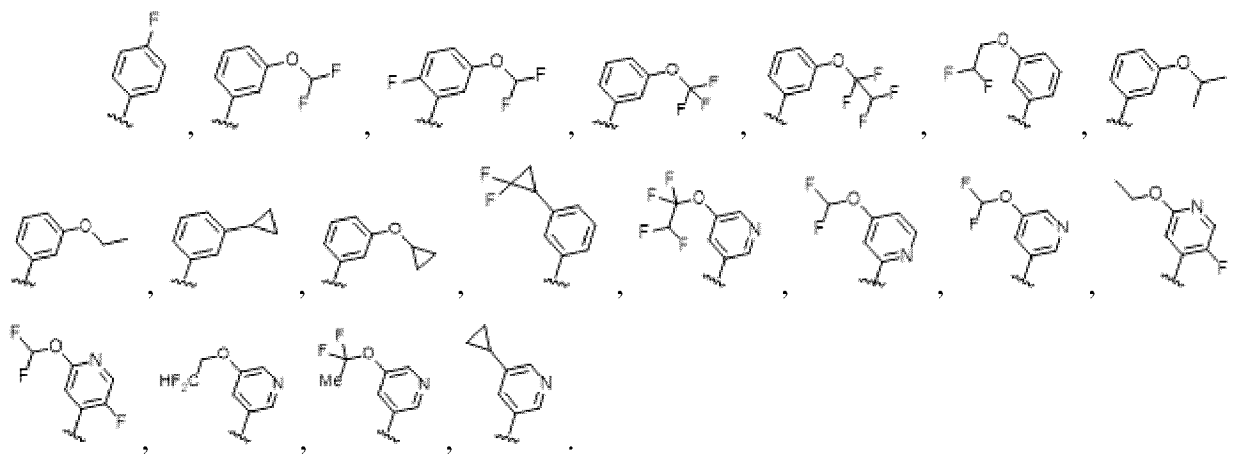
5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкила, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или OC_{1-3} алкила; или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из атомов N, O или S.

Вариант осуществления 5a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1 представляет собой



Вариант осуществления 5b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1 представляет собой



Вариант осуществления 6a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, CF₃, CN, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, SCH₃, S(O)₂NHCH₃, S(O)₂CH₃, OCHF₂, OCF₃, OCH(CH₃)(CH₃), OCF₂CHF₂, OCH₂CHF₂, OCH₂CH₃, NHC(O)CH₃, циклопропила или O-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

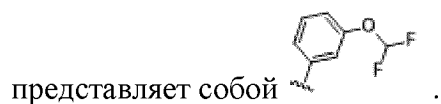
Вариант осуществления 6b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, OCHF₂, OCF₃, OCH(CH₃)(CH₃), OCF₂CHF₂, OCH₂CHF₂, OCH₂CH₃, циклопропила или O-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

Вариант осуществления 7a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом N, и где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OCHF₂, OCH₂CH₃, OCF₂CHF₂, OCH(CH₃)₂, OCH₂CHF₂, OCF₂CH₃, F или циклопропила.

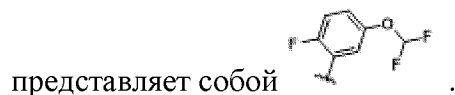
Вариант осуществления 7b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом N, и где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OCHF₂, OCH₂CH₃, F или циклопропила.

Вариант осуществления 8 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или

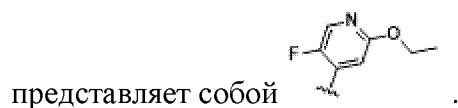
фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



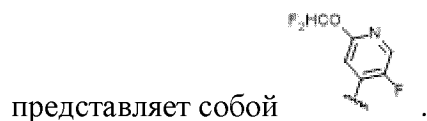
Вариант осуществления 9 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



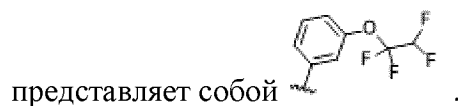
Вариант осуществления 10 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



Вариант осуществления 11 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



Вариант осуществления 12 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



Вариант осуществления 13 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



Вариант осуществления 14 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^1



Вариант осуществления 15a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-14, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой

(1) 4-6-членный гетероарил, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкилом или OH,

(2) C_{1-6} алкил, незамещенный или необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, OH, CF_3 или (C_{3-6}) циклоалкилом, фенилом, $S(O)NH_2$,

(3) C_{3-6} циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C_{1-6} алкилом, галогеном, OH или CF_3 ,

(4) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкилом или OH,

(5) фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или галогеном, или

(6) $S(O)_2C_{1-6}$ алкил или $S(O)_2$ -фенил.

Вариант осуществления 15b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-14, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой

(1) 4-6-членный гетероарил, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкилом или OH,

(2) C_{1-6} алкил, незамещенный или необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, OH, CF_3 или (C_{3-6}) циклоалкилом,

(3) C_{3-6} циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C_{1-6} алкилом, галогеном, OH или CF_3 ,

(4) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкил или OH,

(5) фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или галогеном, или

(6) $S(O)_2C_{1-6}$ алкил.

Вариант осуществления 16a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-15 или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой

(1) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 2 атома N, необязательно замещенный C_{1-3} алкилом или галогеном,

(2) фенил, замещенный галогеном,

(3) C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является

необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, $C(O)NH_2$, OH , CF_3 или CN ,

(4) 5-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом кислорода, необязательно замещенный OH ,

(5) 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом или C_{1-3} алкилом, или

(6) $S(O)_2C_{1-6}$ алкил или $S(O)_2$ -фенил.

Вариант осуществления 16b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-15 или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой

(1) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 2 атома N, необязательно замещенный C_{1-3} алкилом или галогеном,

(2) фенил, замещенный галогеном,

(3) C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, OH , CF_3 или CN ,

(4) 5-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом кислорода, необязательно замещенный OH ,

(5) 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом или C_{1-3} алкилом, или

(6) $S(O)_2C_{1-6}$ алкил.

Вариант осуществления 17 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16 или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой

(1) фенил, замещенный галогеном,

(2) C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, OH , CF_3 , или

(3) 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом или C_{1-3} алкилом.

Вариант осуществления 18a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил OH , C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-6} гетероцикл, C_{3-6} алкил $C(O)NH_2$, $S(O)_2$ -фенил, C_{1-6} алкил-фенил, где алкил

необязательно замещен 1-3 галогенами или CF_3 , и где фенил необязательно замещен галогеном.

Вариант осуществления 18b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкилОН, C_{1-6} галогеналкил, фенил, C_{3-6} гетероцикл, где алкил необязательно замещен 1-3 галогенами или CF_3 , и где фенил необязательно замещен галогеном.

Вариант осуществления 19 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой фенил, замещенный галогеном.

Вариант осуществления 20 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

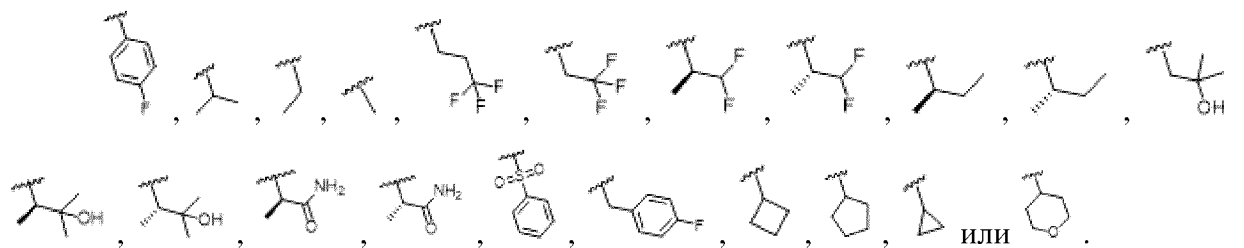
Вариант осуществления 21 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или ОН.

Вариант осуществления 22 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

Вариант осуществления 23 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил-ОН.

Вариант осуществления 24 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.


Вариант осуществления 25 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2 представляет собой




Вариант осуществления 26 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений,

где R^2 представляет собой .

Вариант осуществления 27 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-16, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений,

где R^2 представляет собой .

Вариант осуществления 28 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-16, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^2

представляет собой .

Вариант осуществления 29 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-25, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3) $-(C_{1-6})$ алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4) $-(C_{1-6})$ алкил-арил,

(5) $-(C_{1-6})$ алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6) $-(C_{1-6})$ алкил,

(7) $-(C_{3-6})$ циклоалкил или

(8) (C_{1-6}) гидроксиалкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл является

незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^9 , и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{10} .

Вариант осуществления 30 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(3) (C_{1-6}) гидроксиалкил, или

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^9 , и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{10} .

Вариант осуществления 31 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-27, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, OH, C_{1-6} алкилом или C_{0-6} алкил(OH),

(2) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1 атом серы и 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкил(OH) или оксо, или

(3) C_{1-6} алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или OH.

Вариант осуществления 32 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-28, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный F или OH,

(2) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо, CHF_2 или CH_3 ,

(3) 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 или OH,

(4) C_{1-6} алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный OH,

(5) C_{1-6} алкил-гетероарил, где гетероарил содержит 2 атома азота, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_2CH_3 ,

(6) 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота и 1 атом серы, необязательно

монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 , или

(7) C_{1-6} -алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или OH .

Вариант осуществления 33 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-28, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный F или OH ,

(2) 4-6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо или CH_3 ,

(3) 5- или 6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 или OH , или

(4) C_{1-6} -алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или OH .

Вариант осуществления 34a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный F или OH ,

(2) 4-6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо, CHF_2 или CH_3 ,

(3) 5- или 6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 или OH ,

(4) C_{1-6} -алкил-гетероциклический, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный OH ,

(5) C_{0-6} -алкил-гетероарил, где гетероарил содержит 2 атома азота и 0-1 атомов серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 , CH_2CH_3 , или

(6) C_{1-6} -алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или OH .

Вариант осуществления 34b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3 представляет собой

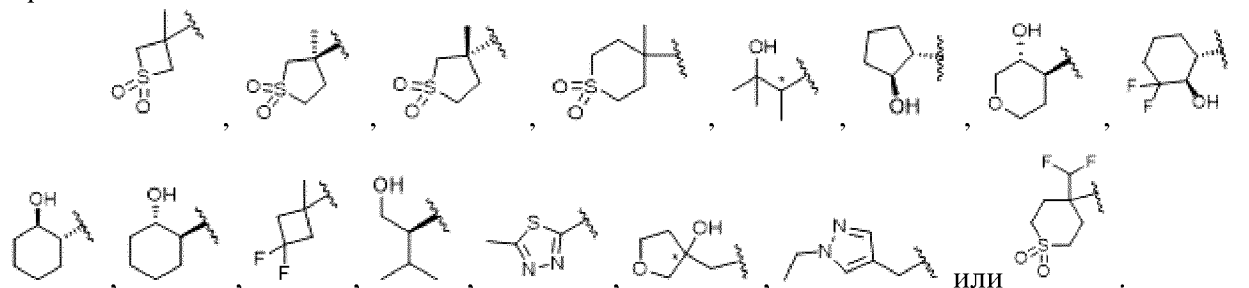
(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный F или OH ,

(2) 4-6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо или CH_3 ,

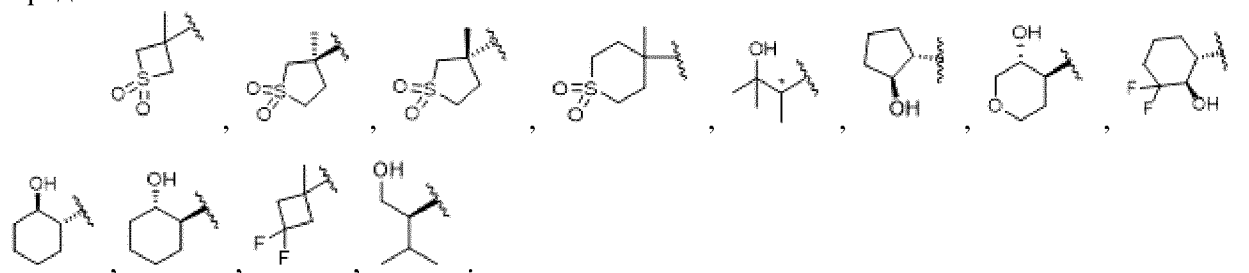
(3) 5- или 6-членный гетероциклический, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный CH_3 или OH , или

(4) C₁₋₆-алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или ОН.

Вариант осуществления 35a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R³ представляет собой



Вариант осуществления 35b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R³ представляет собой



Вариант осуществления 36 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R³



Вариант осуществления 37 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R³

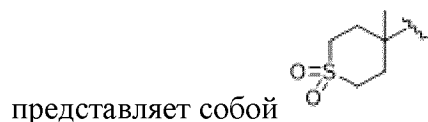


Вариант осуществления 38 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или

фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3



Вариант осуществления 39 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-29, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^3



Вариант осуществления 40 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-37, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^4 представляет собой H.

Вариант осуществления 41 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-38, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^5 представляет собой H, галоген или CN.

Вариант осуществления 42 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-38, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^5 представляет собой H, F, Cl или CN.

Вариант осуществления 43 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 16-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^6 представляет собой

- (1) циано,
- (2) галоген,
- (3) $-OC_{1-6}$ алкил,
- (4) (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OH,
- (5) $-C(=O)NH_2$,
- (6) $-O(C_{3-6})$ циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен галогеном, C_{1-3} алкилом или OH,
- (7) гидрокси,
- (8) $N(R^{11})_2$,
- (9) (C_{1-6}) галогеналкил-,
- (10) $-O(C_{1-6})$ галогеналкил-,
- (11) $-SO_2(C_{1-6})$ алкил,
- (12) $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкил,

(13) -SC₁₋₆алкил,

(14) -SC₁₋₆галогеналкил или

(15) (C₁₋₆алкил).

Вариант осуществления 44а настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 15-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁶ представляет собой галоген, гидроксильную группу, CN, C₁₋₃алкил, C₁₋₃галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил, OC₁₋₃алкил, OC₁₋₃галогеналкил, OC₃₋₆циклоалкил, S(O)₂C₁₋₃алкил, NHC(O)C₁₋₃алкил, NC₁₋₆алкил, C(O)NH₂, SC₁₋₆алкил, S(O)₂NHC₁₋₆алкил, и где циклоалкил необязательно замещен галогеном.

Вариант осуществления 44b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 15-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁶ представляет собой галоген, гидроксильную группу, CN, C₁₋₃алкил, C₁₋₃галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил, OC₁₋₃алкил, OC₁₋₃галогеналкил, OC₃₋₆циклоалкил, S(O)₂C₁₋₃алкил, и где циклоалкил необязательно замещен галогеном.

Вариант осуществления 45 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 15-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁶ представляет собой C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил, O-C₃₋₆циклоалкил, OC₁₋₃алкил, OC₁₋₃галогеналкил или S(O)₂C₁₋₃алкил, и где циклоалкил дополнительно необязательно замещен 1-3 F.

Вариант осуществления 46а настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 15-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁶ представляет собой F, CF₃, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCF₂CHF₂, OCH₂CHF₂, циклопропил или O-циклопропил, CN, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, SCH₃, S(O)₂NHCH₃, NHC(O)CH₃, OH, OCF₂CHF₂, S(O)₂CH₃, и где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

Вариант осуществления 46b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 15-42, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁶ представляет собой F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCF₂CHF₂, OCH₂CHF₂, циклопропил или O-циклопропил, и где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

Вариант осуществления 47 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-15 и 29-46, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R⁷ представляет собой галоген, C₁₋₆галогеналкил или OH.

Вариант осуществления 48 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-15 и 29-46, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^7 представляет собой F, CF_3 или OH.

Вариант осуществления 49 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-45, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^{8a} представляет собой H.

Вариант осуществления 50 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-46, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^{8b} представляет собой H.

Вариант осуществления 51 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-50, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^9 представляет собой =O, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген или C_{1-6} алкилOH.

Вариант осуществления 52 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-50, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^9 представляет собой O_2 , =O, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкилOH.

Вариант осуществления 53a настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-50, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^9 представляет собой O_2 , =O, OH, CH_3 , CH_2CH_3 , F, CF_3 , CHF_2 или CH_2OH .

Вариант осуществления 53b настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-50, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^9 представляет собой =O, OH, CH_3 , CH_2CH_3 , F, CF_3 или CH_2OH .

Вариант осуществления 54 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-53, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где R^{10} представляет собой =O, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкилOH.

Вариант осуществления 55 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно вариантам осуществления 1-30, 40-53, или соединениям их класса, или фармацевтически приемлемой соли любого из

вышеуказанных соединений, где R^{10} представляет собой =O, OH, CH_3 , CH_2CH_3 , F, CF_3 или CH_2OH .

Вариант осуществления 56 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой N, Y представляет собой $C(R^5)$, и Z представляет собой $C(R^5)$.

Вариант осуществления 57 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой $C(R^5)$, Y представляет собой N, и Z представляет собой $C(R^5)$.

Вариант осуществления 58 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой $C(R^5)$, Y представляет собой $C(R^5)$ и Z представляет собой N.

Вариант осуществления 59 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X, Y и Z представляют собой $C(R^5)$.

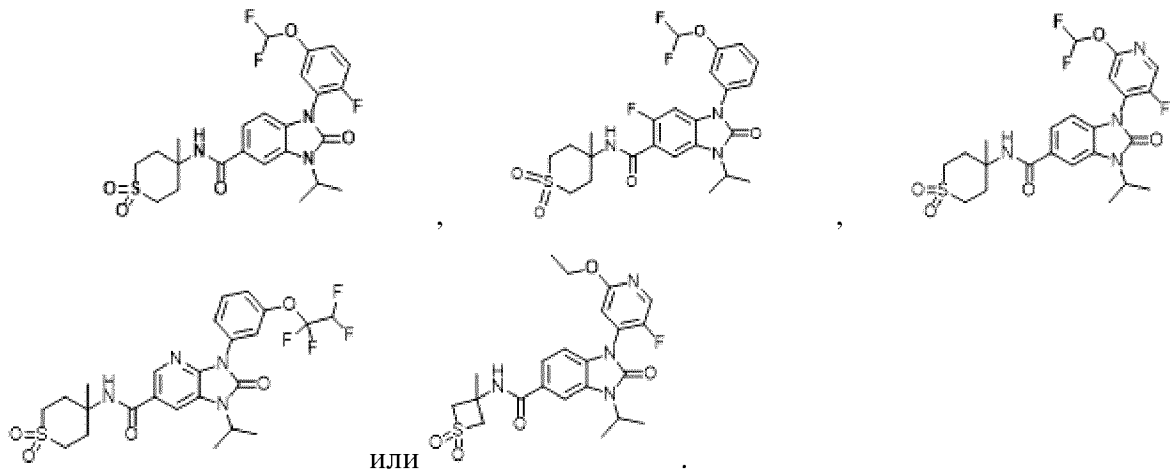
Вариант осуществления 60 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой N, Y представляет собой N, и Z представляет собой $C(R^5)$.

Вариант осуществления 61 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой N, Y представляет собой $C(R^5)$, и Z представляет собой N.

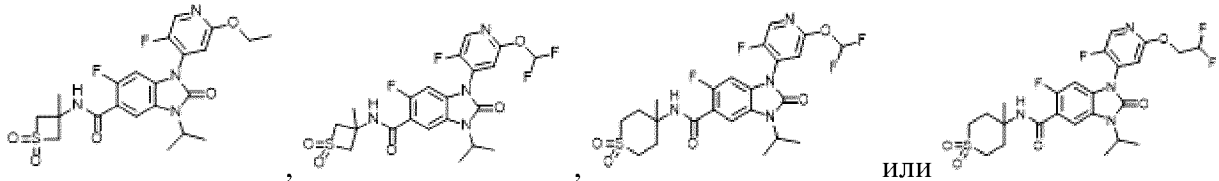
Вариант осуществления 62 настоящего раскрытия относится к соединениям формулы I или соединениям согласно любому из вариантов осуществления 1-51, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, где X представляет собой $C(R^5)$, Y представляет собой N, Z представляет собой N.

Вариант осуществления 63 настоящего изобретения относится к соединению, описанному в любом из представленных ниже примеров 1-129, или его фармацевтически приемлемой соли.

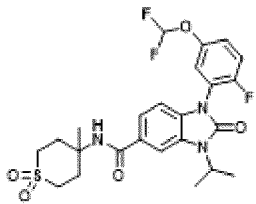
Согласно варианту осуществления 64, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



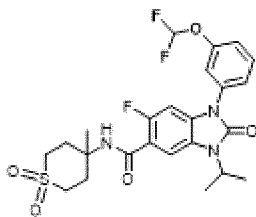
Согласно варианту осуществления 65, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



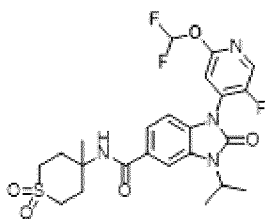
Согласно варианту осуществления 66, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



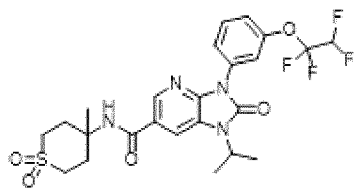
Согласно варианту осуществления 67, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



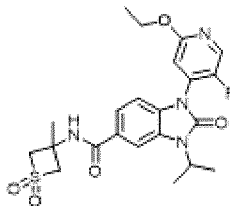
Согласно варианту осуществления 68, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



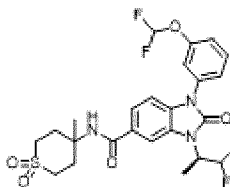
Согласно варианту осуществления 69, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



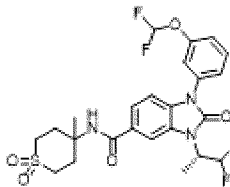
Согласно варианту осуществления 70, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



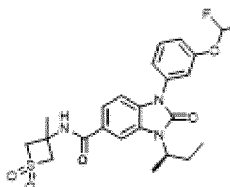
Согласно варианту осуществления 71, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



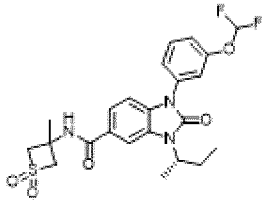
Согласно варианту осуществления 72, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



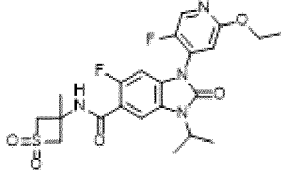
Согласно варианту осуществления 73, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



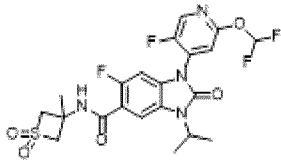
Согласно варианту осуществления 74, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



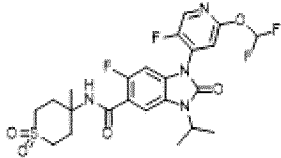
Согласно варианту осуществления 75, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



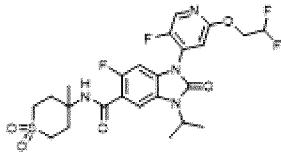
Согласно варианту осуществления 76, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



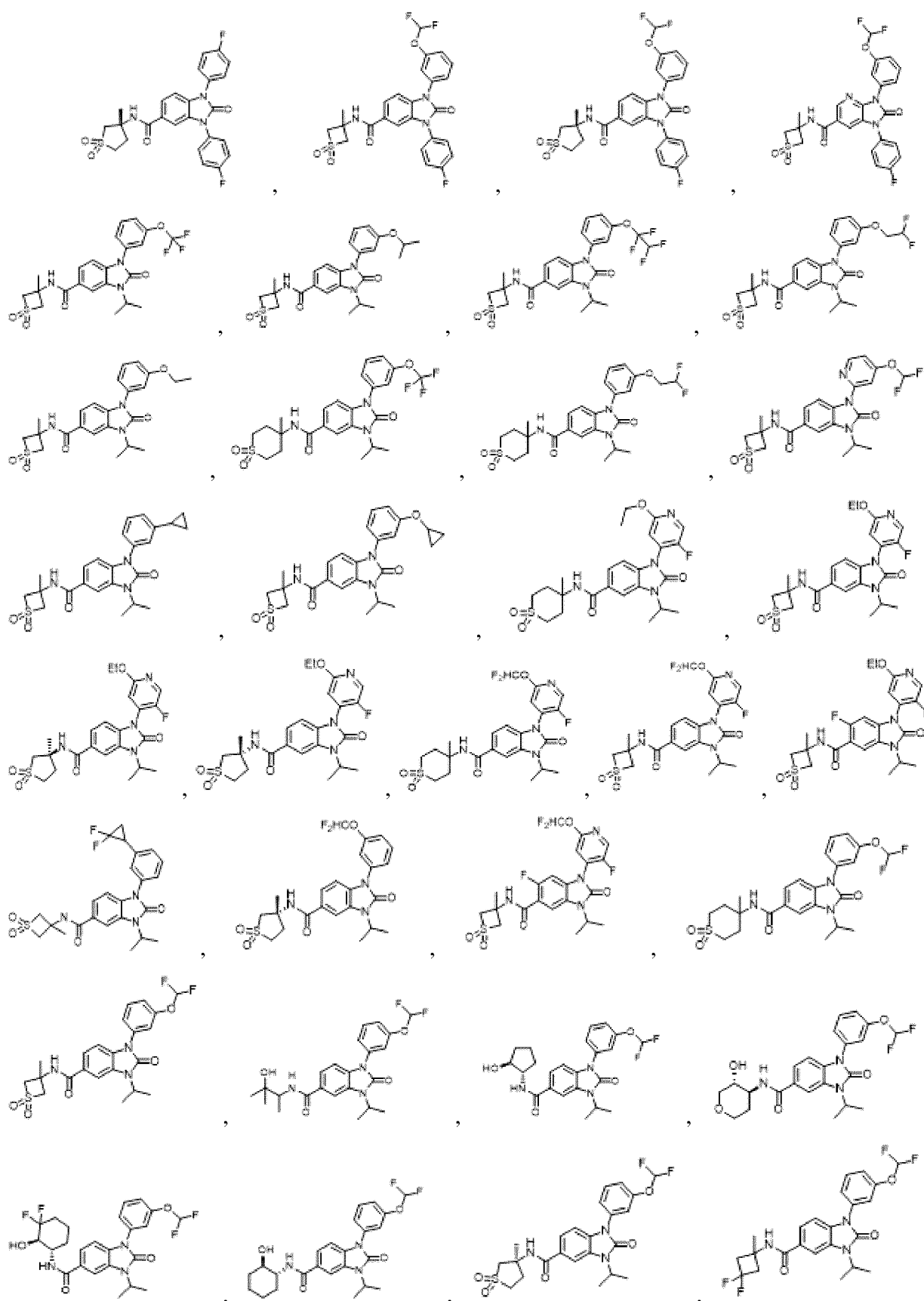
Согласно варианту осуществления 77, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой

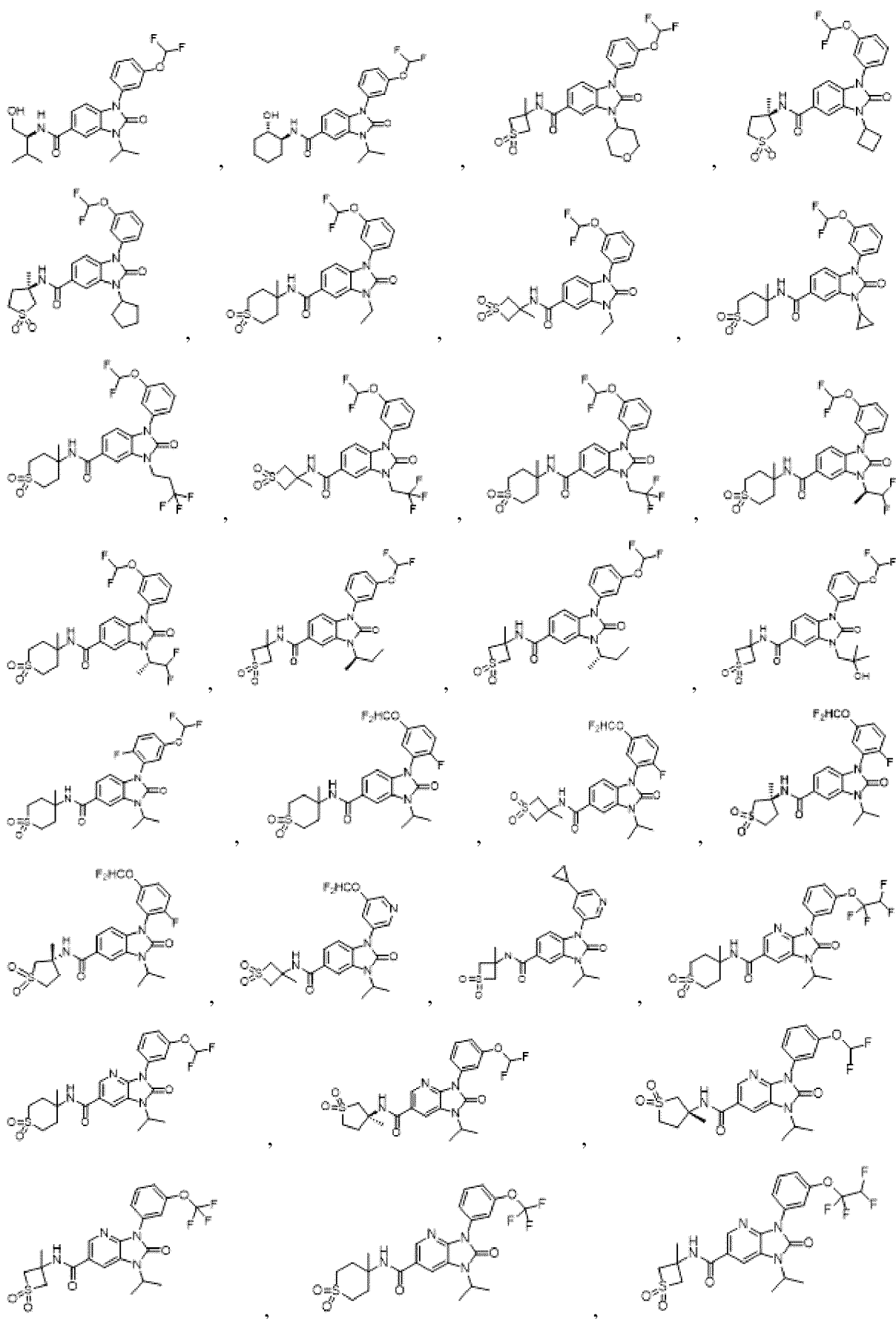


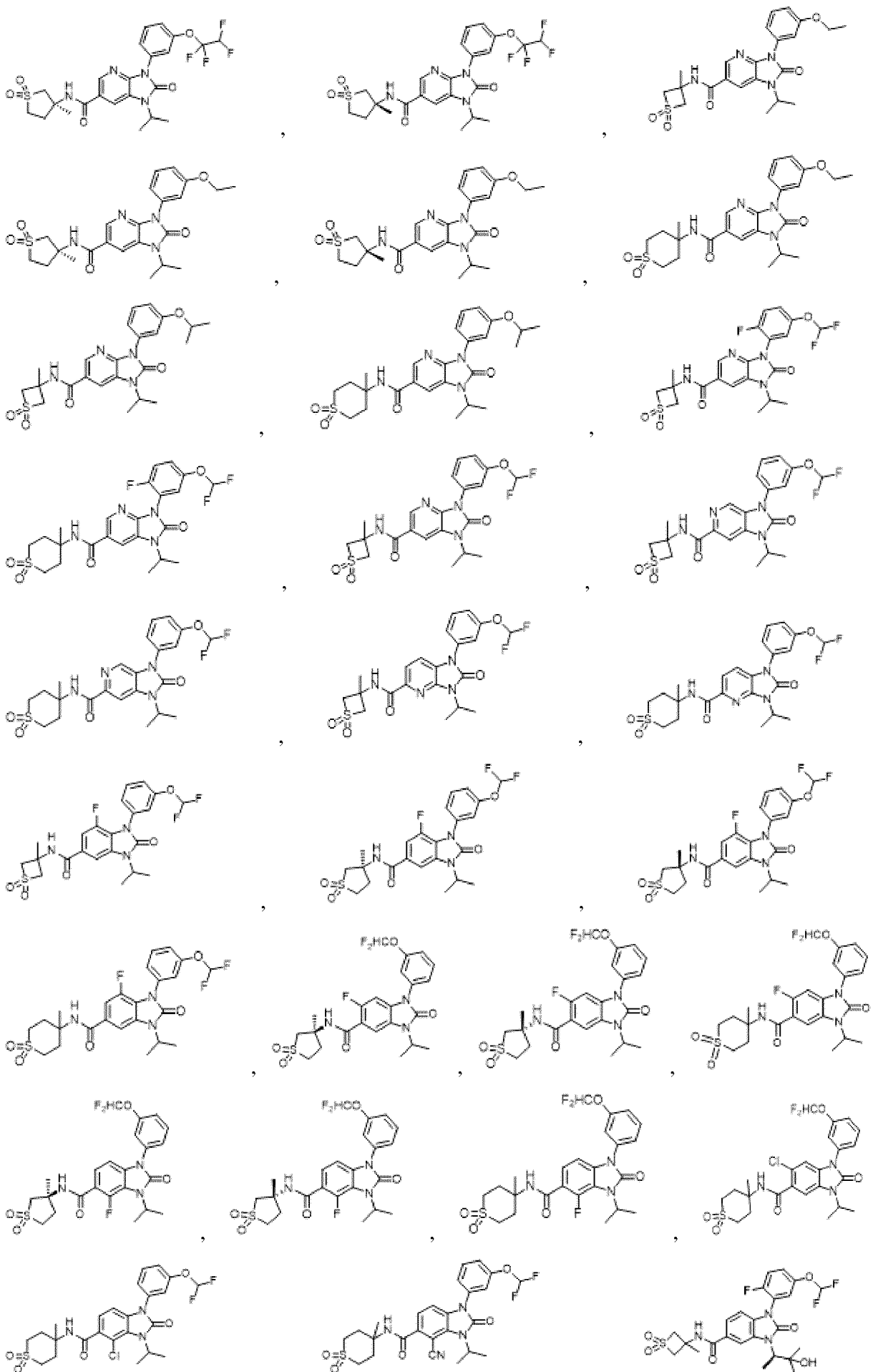
Согласно варианту осуществления 78, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой

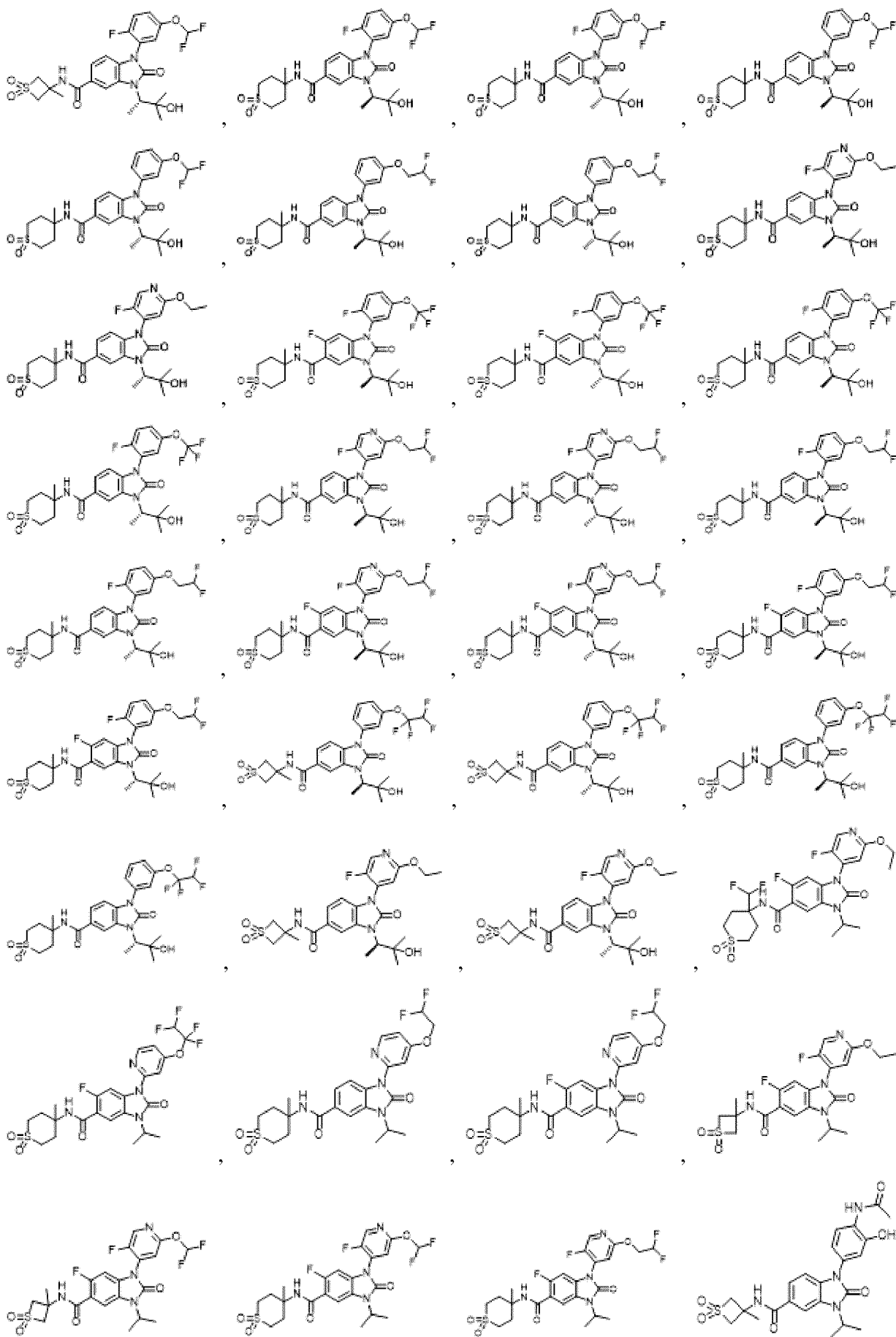


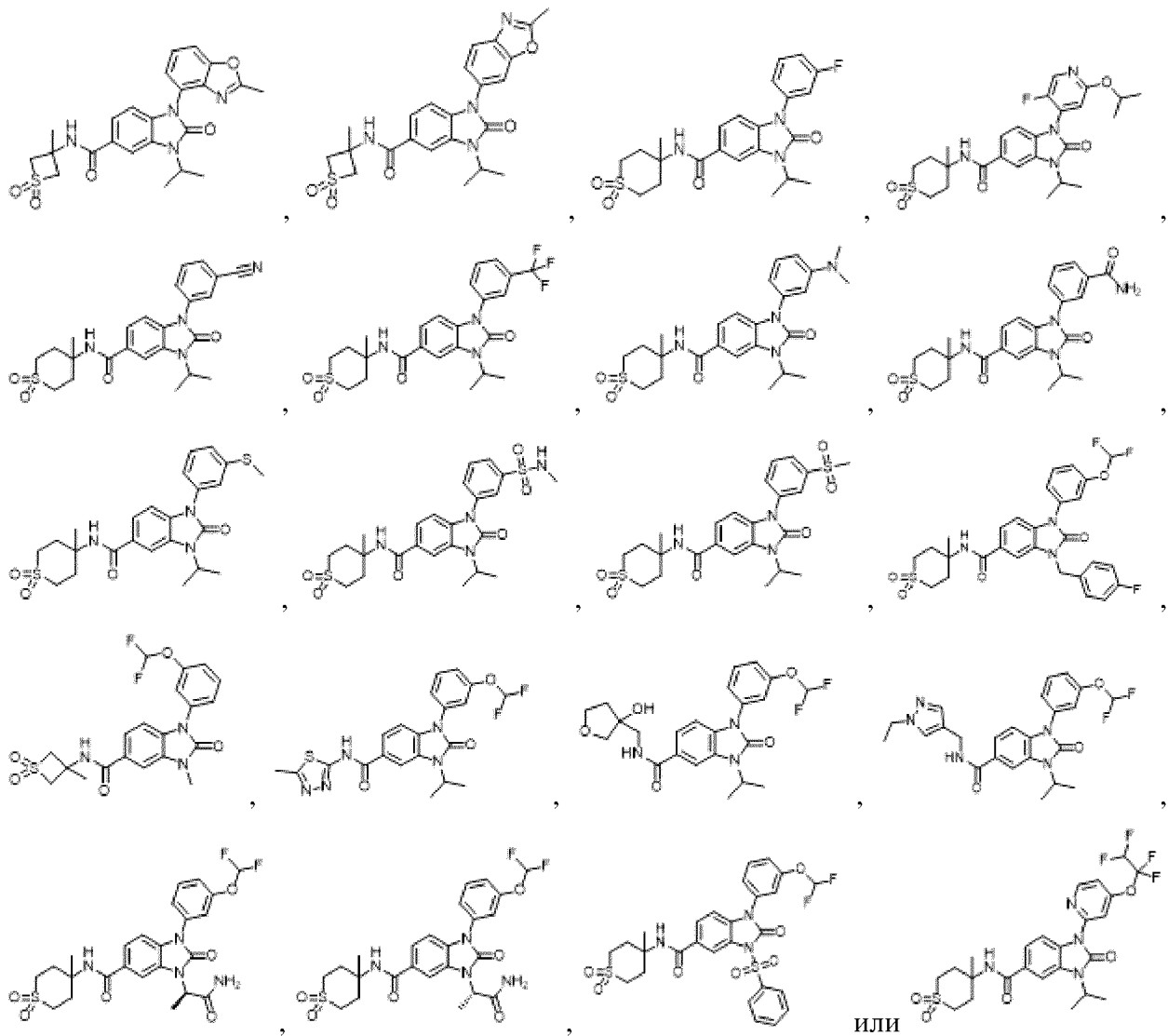
Согласно варианту осуществления 79 настоящего изобретения, соединение формулы I или его фармацевтическая соль представляет собой:











Согласно варианту осуществления 80 настоящего изобретения, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:

(R)-1,3-бис(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидропиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидропиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,

1-(3-изопропоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,
 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-(3-этоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,
 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-[4-(дифторметокси)-2-пиридил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-(3-циклопропилфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 (S)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 (R)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 1-(3-(2,2-дифторциклопропил)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
 (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

- 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпирдин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(2-гидрокси-1,2-диметилпропил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,4S)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- N-[(1S,2R)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- (R)-3-циклобутил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- (R)-3-циклопентил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- 3-циклопропил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(3,3,3-трифторпропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксамид,
 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксамид,
 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид,
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

N-(4-(дифформетил)-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-ацетамидо-3-гидроксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-цианофенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(диметиламино)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-карбамоилфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилтио)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторбензил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид или

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединений, раскрытых в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого фармацевтически эффективного ингредиента (такого как, например, химиотерапевтическое средство).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого фармацевтически эффективного ингредиента (такого как, например, химиотерапевтическое средство) и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композиции для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, содержащей приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композиции для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композиции для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему в себя введение упомянутому субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний, таких как хронические болезни почек и сердечная недостаточность, у нуждающегося в таком лечении пациента, включающему в себя введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Способы согласно настоящему изобретению относятся к введению фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения NASH и/или фиброза, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения NASH и/или фиброза, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения NASH и/или фиброза, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения NASH и/или фиброза, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

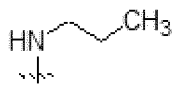
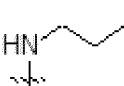
Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения NASH и/или фиброза.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения NASH и/или фиброза.

«Алкил» означает разветвленные и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода в том случае, если это отмечено. Если число не указано, то для неразветвленных алкильных групп имеется в виду 1-6 атомов углерода и для разветвленных алкильных групп имеется в виду 3-7 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, *втор-* и *трет-*бутил, пентил, гексил, октил, нонил, и т. п. Например, термин «C₁₋₆алкил» включает в себя все определенные в последующем «C₁₋₆алкилы», а также неразветвленные или разветвленные алкильные группы, включая все возможные изомеры, содержащие 5 или 6 атомов углерода. «C₁₋₆алкил» означает неразветвленные или разветвленные алкильные группы, включая все возможные изомеры, содержащие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает в себя каждую из алкильных групп в рамках C₁₋₆алкила, включая каждый из изомеров гексила и пентила, а также *n-*, *изо-*, *втор-* и *трет-*бутил (бутил, изобутил, *втор-*бутил, *трет-*бутил, обобщенно «C₄алкил»; Bu=бутил), *n-* и изопропил (пропил, изопропил, обобщенно «C₃алкил»; Pr=пропил), этил (Et) и метил (Me). По ходу настоящего раскрытия используются обычно

используемые сокращения для алкильных групп, например метил может быть представлен общепринятыми сокращениями, включая «Me» или CH_3 , или символом, который представляет собой детализированную связь, как в концевой группе, например $\text{—}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{—}$, этил может быть представлен как «Et» или CH_2CH_3 , пропил может быть представлен как «Pr» или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, бутил может быть представлен как «Bu» или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, и т.п.



Например, структуры  и  имеют эквивалентное значение. C_{1-6} алкил включает в себя *n*-, *изо*-, *втор*- и *трет*-бутил, *n*- и *изо*пропил, этил и метил. Если число не указано, то для неразветвленных или разветвленных алкильных групп имеется в виду 1-6 атомов углерода.

«Алкокси» относится к алкильной группе, соединенной с кислородом. Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, пропокси, и т.п.

«Арил» относится к ароматическому моноциклическому или полициклическому кольцевому фрагменту, содержащему от 6 до 14 кольцевых атомов углерода. Согласно одному варианту осуществления, арильная содержит приблизительно от 6 до 10 кольцевых атомов углерода. Моноциклические арильные кольца включают в себя без ограничения фенил. Полициклические кольца включают в себя без ограничения нафтил и бициклические кольца, где фенил конденсирован с C_{5-7} циклоалкильным или C_{5-7} циклоалкенильным кольцом. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, определенными в настоящем документе. Связывание может осуществляться посредством любого из атомов углерода кольца.

«Конденсированный арил» относится к арильному кольцу, конденсированному с гетероциклилом или циклоалкилом.

«Галоген» или «галогено» включает в себя фтор, хлор, бром и йод.

«Циклоалкил» относится к неароматической моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей приблизительно от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. Если число атомов не указано, то имеется в виду 3-10 атомов углерода. Циклоалкил также может быть конденсированным, формируя 1-3 карбоциклические кольца. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкильная группа является незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями кольцевой системы, которые могут быть одинаковыми или разными, и которые определены в настоящем документе. Термин « C_{3-6} циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 6 кольцевых атомов углерода. Таким образом, например, « C_{3-6} циклоалкил» включает в себя каждого из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. Если циклоалкил является заместителем на

алкильной группе, то циклоалкильный заместитель может быть связан с любым доступным атомом углерода в алкильной группе. Ниже представлены иллюстрации $-C_3-$ циклоалкильных заместителей на алкильной группе, где заместителем является



выделенный полужирным шрифтом циклопропил:

«Галогеналкил» относится к определенной в настоящем документе алкильной группе, в которой один или несколько из атомов углерода алкильной группы были замещены атомом галогена. Согласно одному варианту осуществления, галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают в себя CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CF_2CF_3 , CF_2CHF_2 , CH_2Cl и CCl_3 . Термин « C_{1-6} галогеналкил» или «галоген C_{1-6} алкил» относится к галогеналкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

«Галогеналкокси», «галогеналкил-О» и производные, такие как «галоген(C_{1-6})алкокси», используются взаимозаменяемо и относятся к галоген-замещенным алкильным группам, связанным посредством атома кислорода. Галогеналкокси включает в себя монозамещенные галогеном, а также множественно замещенные галогеном алкоксигруппы. Например, включены трифторметокси, хлорметокси и бромметокси, а также OCH_2CF_3 , OCH_2CHF_2 , OCF_2CF_3 и OCF_2CHF_2 .

«Гетероцикл», «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к моноциклическим кольцевым структурам, в которых один или несколько атомов в кольце являются гетероатомом(ами), атомом(ами) отличным от углерода элемента. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. Гетероцикл, содержащий более одного гетероатома, может содержать различные гетероатомы. Бициклические кольцевые фрагменты включают в себя конденсированные, спироциклические и связанные мостиковой связью бициклические кольца и могут содержать один или несколько гетероатомов в любом из колец. Кольцо, присоединенное к оставшейся части молекулы, может содержать гетероатом или не содержать его. Любое кольцо бициклического гетероцикла может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Гетероцикл может быть присоединен к оставшейся части молекулы посредством кольцевого атома углерода, кольцевого атома кислорода или кольцевого атома азота. Примеры гетероциклических групп включают в себя: пиперидин, пиперазин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, азетидин, оксиран или азиридин, и т. п.

«Бициклический гетероцикл», «бициклический гетероцикл» или «бициклический гетероциклический» относится к гетероциклическому кольцу, конденсированному с другой кольцевой системой. Конденсирование может осуществляться через мостиковую связь или без нее.

За исключением отмеченных случаев, используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или

трициклическому кольцу, содержащему до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Гетероарильные группы в рамках данного определения включают в себя без ограничения: бензоимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидроиндолил, дигидрохинолинил, метилендиоксibenзол, бензотиазолил, бензотиенил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил и тетрагидрохинолин.

«Конденсированный гетероарил» представляет собой гетероарил, конденсированный с арилом или гетероарилом.

«Оксо» означает кислород, связанный с атомом двойной связью. Примером оксогруппы является связанный двойной связью кислород в кетоне, сульфоксиде, сульфоне и сульфате.

«Гидроксиалкил» или «гидрокси(C₁₋₃)алкил» означает алкильную группу, один или несколько атомов водорода которой заменены гидроксильными (-OH) группами.

«Цианоалкил» означает алкильную группу, один или несколько атомов водорода которой заменены циано (-CN) группами.

«Гидроксигалогеналкил» означает алкильную группу, один или несколько атомов водорода которой заменены гидроксильными (-OH) группами, и один или несколько атомов водорода заменены галогеном.

«Гидроксициклоалкил» означает циклическую алкильную группу, один или несколько атомов водорода которой заменены гидроксильными (-OH) группами.

Термин «композиция» подразумевается как охватывающий продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, которые прямо или опосредованно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах.

Термин «по меньшей мере один» означает один или несколько. Значение термина «по меньшей мере один» применительно к числу соединений согласно настоящему изобретению не зависит от значения применительно к числу химиотерапевтических средств.

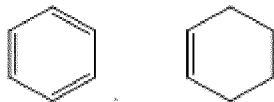
Термин «химиотерапевтическое средство» означает лекарство (лекарственный препарат или фармацевтически активный ингредиент) для лечения злокачественной опухоли (т. е. антинеопластическое средство).

Термин «эффективное количество» означает «терапевтически эффективное количество». Термин «терапевтически эффективное количество» означает, что количество

активного соединения или фармацевтического средства, вызывающее биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, который требуется исследователю, ветеринару, лечащему врачу или другому клиницисту.

Термин «осуществление лечения злокачественной опухоли» или «лечение злокачественной опухоли» относится к введению животному, страдающему от связанного со злокачественной опухолью состояния, и относится к эффекту, который облегчает связанное со злокачественной опухолью состояние путем уничтожения злокачественных опухолевых клеток, а также относится к эффекту, который приводит к ингибированию роста и/или метастазирования злокачественной опухоли.

Если не указано иное, то за исключением обозначенных в настоящем документе случаев, используемый в настоящем документе термин «карбоцикл» (и его вариации, такие как «карбоциклический» или «карбоциклил») относится к C_3 - C_6 моноциклическому кольцу, например, C_{3-6} моноциклическому карбоциклу. Карбоцикл может быть присоединен к оставшейся части молекулы по любому атому углерода, если это приводит к получению стабильного соединения. Насыщенные карбоциклические кольца включают в себя, например, «циклоалкильные» кольца, например, циклопропил, циклобутил, и т. д. Ненасыщенные карбоциклические кольца включают в себя, например,



За исключением обозначенных случаев, термин «насыщенный гетероцикл» относится к стабильной 4-7-членной моноциклической гетероатом-содержащей кольцевой системе, которая состоит из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Особенно применимыми являются кольца, содержащие один атом кислорода или серы, 1-4 атома азота или один атом кислорода или серы в комбинации с 1 или 2 атомами азота. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к формированию стабильной структуры. Типовые примеры включают в себя азетидин, оксетан, тиетан, диазетидин, диоксетан, дитиетан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, диоксолан, дитиолан, пиперидин, оксан, тиан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диоксан, дитиан, триоксан, тритиан, азепан, оксепан, тиепан и гомопиперазин. Например, «насыщенный 6-членный гетероцикл» представляет собой стабильную 6-членную моноциклическую гетероатом-содержащую кольцевую систему. Примером насыщенного 6-членного гетероцикла является пиперидин. По аналогии, но без ограничения, «насыщенный 4-членный гетероцикл» представляет собой стабильную 4-членную моноциклическую гетероатом-содержащую кольцевую систему.

За исключением обозначенных в настоящем документе случаев, термин


«ненасыщенный гетероцикл» относится к моноциклическому ненасыщенному гетероциклу, содержащему указанное число атомов (например, 5-членный), включающему в себя указанное число гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S), например, к 5-членным кольцам, содержащим один атом азота (пиррол), один атом кислорода (фуран) или один атом серы (тиофен), к 5-членным кольцам, содержащим один атом азота и один атом серы (тиазол), к 5-членным кольцам, содержащим один атом азота и один атом кислорода (оксазол или изоксазол), к 5-членным кольцам, содержащим два атома азота (имидазол или пиразол), к 5-членным ароматическим кольцам, содержащим три атома азота (триазол), к 5-членным ароматическим кольцам, содержащим один атом кислорода, один атом азота или один атом серы, к 5-членным ароматическим кольцам, содержащим два гетероатома, независимо выбранных из атомов кислорода, азота и серы (например, оксазол). Дополнительными примерами являются тиофен, имидазол, изотиазол, оксадиазол и изоксазол. Например, «ненасыщенный 6-членный гетероцикл» представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 6 атомов в кольце, включая по меньшей мере один гетероатом. По аналогии, «ненасыщенный 5-членный гетероцикл» представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 5 атомов в кольце, включая по меньшей мере один гетероатом.

«Стабильное» соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и чья структура и свойства сохраняются или сохраняются по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для применения соединения в целях, описанных в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Соединения согласно настоящему раскрытию ограничиваются стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами осуществления. Например, определенные фрагменты, определенные формулой I, могут быть незамещенными или замещенными, а остальное подразумевается как охватывающее паттерны замещения (т.е., число и тип заместителей), которые химически возможны для фрагмента и которые приводят к стабильному соединению.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на указанном атоме углерода заменены чем-либо выбранным из указанной группы при условии, что обычная валентность указанного атома в настоящих условиях не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. В том случае, если раскрыты или приведены в формуле изобретения множественные замещающие фрагменты, то замещенное соединение может быть независимо замещено одним или несколькими раскрытыми или приведенными в формуле изобретения замещающими фрагментами, однократно или множественно. Под независимым замещением подразумевается, что заместители (два или более) могут быть одинаковыми или различными. Комбинации заместителей и/или переменных являются разрешенными только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Если заместитель сам по себе является

замещенным более чем одной группой, то подразумевается, что указанные множественные группы могут находиться на одно атоме углерода или на разных атомах углерода при условии, что результатом является стабильная структура. Под необязательным замещением подразумеваются соединения, содержащие указанный(ые) необязательный(ые) заместитель(и), а также соединения, которые не содержат необязательного(ых) заместителя(ей).

Используемая в настоящем документе волнистая линия  указывает на точку присоединения к оставшейся части соединения.

Если кольцевые атомы представлены переменными, такими как «X», например,



, то переменные определяются путем указания атома, расположенного в переменном положении кольца, без отображения связей в кольце, ассоциированных с атомом. Например, если X в приведенном выше кольце представляет собой атом азота, то в определении следует указывать «N» и не следует отображать связи, ассоциированные с ним, например, не отображать «=N-». По аналогии, если X представляет собой атом углерода, который замещен бромидом, то в определении следует указывать «C-Br» и не

следует отображать связи, ассоциированные с ним, например, не отображать .

Настоящее изобретение также включает в себя производные соединения формулы I, действующие в виде пролекарств и сольватов. Любая фармацевтически приемлемая пролекарственная модификация соединения согласно настоящему изобретению, которая приводит к преобразованию *in vivo* до соединения согласно настоящему изобретению, также подпадает под объем настоящего изобретения. После введения пациенту пролекарства преобразуются в организме посредством нормальных метаболических или химических процессов, таких как гидролиз в крови, для соединения формулы I. Такие пролекарства включают в себя пролекарства, которые обладают повышенной биодоступностью, тканевой специфичностью и/или способностью доставляться в клетки для улучшения всасывания соединения формулы I. Эффект таких пролекарств может являться результатом модификации физико-химических свойств, таких как липофильность, молекулярная масса, заряд и другие физико-химические свойства, которые определяют характеристики проницаемости лекарства.

Например, сложные эфиры могут быть необязательно получены путем эстерификации доступной карбоксикислотной группы или путем формирования сложного эфира на доступной гидроксигруппе в соединении. По аналогии могут быть получены лабильные амиды. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры или амиды соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены для выполнения функции пролекарств, которые могут обратнo гидролизоваться до кислоты (или до -COO^- в зависимости от pH жидкости или ткани, где происходит преобразование) или гидрокси-

формы, в частности *in vivo*, а потому подпадают под объем настоящего изобретения. Также охватываются такие сложноэфирные и ацильные группы, известные из уровня техники для модификации характеристик растворимости или гидролиза для применения в качестве лекарственных форм с замедленным высвобождением или пролекарств. Примеры фармацевтически приемлемых пролекарственных модификаций включают в себя без ограничения $-C_{1-6}$ алкильные сложные эфиры и $-C_{1-6}$ алкил, замещенный сложными фенильными эфирами.

Диатомит «Celite[®]» (Fluka) представляет собой диатомовую землю и может называться «Celite».

Если любая переменная (например, R^1 и т. п.) встречается более одного раза на любом заместителе или в формуле I или в любой производной формуле, представленных в настоящем документе, то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Комбинации заместителей и/или переменных являются разрешенными, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. При выборе соединений согласно настоящему изобретению среднему специалисту в данной области техники следует понимать, что различные заместители, т. е. R^1 и т. п., следует выбирать в соответствии с хорошо известными принципами связности и стабильности химических структур. Если конкретно не указано обратное, то замещение поименованным заместителем разрешено по любому атому в кольце (например, в арильном, гетероарильном кольце или насыщенном гетероциклическом кольце) при условии, что такое замещение кольца химически разрешено и приводит к стабильному соединению.

Следует понимать, что в случае наличия разночтений между химическим названием и структурой, структура будет обладать преимущественной силой.

Соединения структурной формулы I могут содержать один или несколько асимметрических центров, а потому могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и отдельных диастереоизомеров. Центры асимметрии, присутствующие в соединениях формулы I, могут все независимо друг от друга характеризоваться S-конфигурацией или R-конфигурацией. Если в структурной формуле согласно настоящему изобретению связи с хиральным атомом углерода изображаются в виде прямых линий, то подразумевается, что обе (R) и (S) конфигурации хирального атома углерода и, следовательно, как энантиомеры, так и их смеси, охватываются структурной формулой. По аналогии, если название соединения приводится без обозначения хиральности хирального атома углерода, то подразумевается, что обе (R) и (S) конфигурации хирального углерода и, следовательно, отдельные энантиомеры и их смеси, охватываются указанным названием. Получение конкретных стереоизомеров или их смесей может быть обнаружено в разделе «Примеры», где были получены такие стереоизомеры или смеси, но это никоим образом не ограничивает включение всех стереоизомеров и их смесей в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя все возможные энантиомеры и диастереоизомеры и смеси двух или более стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, во всех соотношениях. Таким образом, объектом изобретения являются энантиомеры в энантиомерно чистой форме, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в виде рацематов и в виде смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае *цис/транс*-изомерии настоящее изобретение включает в себя как *цис*-форму, так и *транс*-форму, а также смеси указанных форм во всех соотношениях. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все указанные стереоизомерные формы соединений структурной формулы I.

Соединения структурной формулы I могут быть разделены на их отдельные диастереоизомеры, например, путем фракционной кристаллизации из подходящего растворителя, например MeOH или EtOAc или их смеси, или посредством хиральной хроматографии с использованием оптически активной неподвижной фазы. Перед разделением стереоизомеров может быть необязательно проведена дериватизация. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии в процессе синтеза соединения формулы I, или оно может проводиться на конечном рацемическом продукте. Абсолютная стереохимия может быть определена методом рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируют реагентом, содержащим асимметричный центр с известной абсолютной конфигурацией. В качестве альтернативы, любой стереоизомер или изомеры соединения формулы I могут быть получены путем стереоспецифического синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ или реагентов с известной абсолютной конфигурацией. Настоящее изобретение включает в себя все указанные изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и таутомеров и их смесей.

При желании рацемические смеси соединений могут быть разделены так, чтобы были выделены индивидуальные энантиомеры. Разделение может проводиться способами, хорошо известными в данной области техники, такими как сочетание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с формированием диастереоизомерной смеси, с последующим разделением отдельных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация, или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой формирование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереоизомерные производные могут быть преобразованы до чистых энантиомеров путем отщепления добавленного хирального остатка. Рацемическая смесь соединений также может быть разделена непосредственно хроматографическими методами с использованием хиральных неподвижных фаз, которые хорошо известны в данной области техники.

Если не указано иное, то подразумевается, что описанные в настоящем документе соединения формулы I, которые содержат олефиновые двойные связи, включают в себя

как геометрические E-изомеры, так и Z-изомеры.

Некоторые из описанных в настоящем документе соединений могут существовать в виде таутомеров, которые имеют разные точки присоединения атома водорода, сопровождающиеся сдвигами одной или нескольких двойных связей. Например, кетон и его енольная форма являются кето-енольными таутомерами. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси, охватываются соединениями формулы I согласно настоящему изобретению.

В соединениях структурной формулы I атомы могут характеризоваться естественным содержанием изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение, описанное и заявленное в настоящем документе, включает в себя все подходящие изотопные вариации соединений структурной формулы I и их вариантов осуществления. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают в себя протий (^1H) и дейтерий (^2H , также обозначаемый в настоящем документе как D). Протий является преобладающим изотопом водорода, обнаруживаемым в природе. Обогащение дейтерием может наделять определенными терапевтическими преимуществами, такими как увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может предоставить соединение, применимое в качестве стандарта для получения характеристик биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения структурной формулы I могут быть получены без проведения ненужных экспериментов традиционными методиками, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным на схемах и в примерах в настоящем документе, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Следует понимать, что соединения структурной формулы I могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей или в виде солей, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда они используются в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других синтетических манипуляциях. Соединения согласно настоящему изобретению, включая соединения примеров, также могут включать в себя все соли соединений формулы I, которые по причине низкой физиологической совместимости не подходят для непосредственного применения в фармацевтике, но которые могут применяться, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения физиологически приемлемых солей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или

органические кислоты.

Соли основных соединений, охватываемые термином «фармацевтически приемлемая соль», относятся к нетоксичным солям соединений согласно настоящему изобретению, которые обычно получают путем осуществления взаимодействия свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типовые соли основных соединений согласно настоящему изобретению включают в себя без ограничений следующее: ацетат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамина аммониевая соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, валерат и т. п. Кроме того, если соединения согласно настоящему изобретению содержат фрагмент кислоты, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничений соли, полученные из неорганических оснований, включая алюминий, аммоний, кальций, медь, железо (III), железо (II), литий, магний, марганец (III), марганец (II), калий, натрий, цинк и т. п. Согласно одному варианту осуществления, соли кислотных соединений представляют собой следующее: соли аммония, кальция, магния, калия и натрия.

С основными реагентами, такими как гидроксиды, карбонаты, гидрокарбонаты, алкоксиды и аммиак, органические основания или в качестве альтернативы основные аминокислоты, соединения формулы I образуют стабильные соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов или необязательно замещенных солей аммония.

Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают в себя соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламино-этанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин, и т. п. Кроме того, включены основные азотсодержащие группы, которые могут быть кватернизованы такими агентами, как галогениды низших алкилов, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды, и другие.

Получение фармакологически приемлемых солей из соединений формулы I, способных к формированию солей, включая их стереоизомерные формы, проводят известными способами, например, путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с эквивалентным количеством раствора, содержащим нужную кислоту, основание и т. п., с последующим получением желаемой соли посредством фильтрации соли или отгонки растворителя. Соединения согласно настоящему изобретению и их соли могут формировать сольваты с растворителем, таким как вода, этанол или глицерин. Соединения согласно настоящему изобретению могут формировать кислотно-аддитивную соль и соль с основанием одновременно в зависимости от типа заместителя боковой цепи.

Если соединения формулы I одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, то помимо упомянутых солевых форм настоящее изобретение также включает в себя внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соли могут быть получены из соединений формулы I общепринятыми способами, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем сочетания с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергирующей фазе или посредством анионного или катионного обмена из других солей.

Если не указано иное, то настоящее изобретение включает в себя соединения структурной формулы I, а также их соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, сольваты указанных соединений и их сольватированные солевые формы, если такие формы возможны.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах, и потому подразумевается, что все аморфные и кристаллические формы и их смеси соединений формулы I, включая примеры, подпадают под объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут формировать сольваты с водой (т. е. гидрат) или с обычными органическими растворителями, такими как без ограничения EtOAc. Такие сольваты и гидраты, в частности фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты, соединений согласно настоящему изобретению также охватываются объемом настоящего изобретения наряду с несольватированными и безводными формами.

Соответственно, если не указано иное, то соединения общей структурной формулы, вариантов осуществления и конкретных соединения, описанных в примерах и заявленных в настоящем документе, включают в себя соли, все возможные стереоизомеры и таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), их сольватные и гидратные формы, и любую комбинацию указанных формы, а также их соли, пролекарственные формы и соли пролекарственных форм, если такие формы возможны.

Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I и/или необязательно стереоизомерную форму соединения

формулы I или фармацевтически приемлемую соль стереоизомерной формы соединения формулы I вместе с фармацевтически приемлемой несущей средой, носителем, добавкой и/или другими активными веществами и вспомогательными веществами.

Лекарственные средства согласно настоящему изобретению можно вводить посредством перорального, ингаляционного, ректального или чрескожного введения или посредством подкожной, внутрисуставной, интраперитонеальной или внутривенной инъекции. Пероральное введение является предпочтительным. Возможно нанесение соединений формулы I в виде покрытий на стенты или другие поверхности, которые контактируют с кровью в организме.

Настоящее изобретение также относится к способу производства лекарственного средства, который включает в себя приведение по меньшей мере одного соединения формулы I в подходящую для введения лекарственную форму с использованием фармацевтически приемлемого носителя и необязательно дополнительных подходящих активных веществ, добавок или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы I, которые описаны далее и посредством которых соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены.

Термины «терапевтически эффективное (или действенное) количество» и сходные описания, такие как «количество, действенное для лечения» предусмотрены для обозначения такого количества фармацевтического лекарства, которое будет облегчать симптомы подвергаемого лечению нарушения, состояния или заболевания (т. е., нарушения, состояния или заболевания, ассоциированного с активностью DGAT2) у животного или человека. Термины «профилактически эффективное (или действенное) количество» и сходные описания, такие как «количество, действенное для предупреждения» предусмотрены для обозначения такого количества фармацевтического лекарства, которое будет предупреждать или снижать симптомы или случаи возникновения подвергаемого лечению нарушения, состояния или заболевания (т. е., нарушения, состояния или заболевания, ассоциированного с активностью DGAT2) у животного или человека. Схему лечения с использованием соединения согласно настоящему изобретению выбирают в соответствии с целым рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; эффективность соединения, выбранного для введения; путь введения; и функции почек и печени пациента. Рассмотрение указанных факторов хорошо укладывает в рамки уровня знания специалиста в данной области техники с целью определения терапевтически эффективной или профилактически эффективной дозировки, необходимой для предупреждения, противодействия или прекращения прогрессирования состояния. Следует понимать, что конкретная величина суточной дозы может одновременно представлять собой и терапевтически эффективное количество, например, для лечения стеатоза печени, сахарного диабета, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, и профилактически эффективное количество, например, для

лечения NASH.

Нарушения, состояния и заболевания, которые могут подвергаться лечению или предупреждению посредством ингибирования DGAT2 путем применения соединений формулы I, представляют собой, например, такие заболевания, как неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, гиперлипидемия, сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа, снижение когнитивных функций, деменция, **ишемическая болезнь сердца**, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание периферических сосудов, перемежающаяся хромота, **инфаркт миокарда**, дислипидемия, липемия после приема пищи, ожирение, остеопороз, гипертензия, застойная сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, заболевание периферических артерий, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, гломерулосклероз, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нейропатия, метаболический синдром, синдром X, **ишемическая болезнь сердца**, стенокардия, тромбоз, атеросклероз, **инфаркт миокарда**, транзиторные ишемические атаки, инсульт, гипергликемия, гиперинсулинемия, **гипертриглицеридемия**, **гипертриглицеридемия**, резистентность к инсулину, нарушенная толерантность к глюкозе, эректильная дисфункция, нарушения кожи и соединительной ткани, гипер-апо В липопротеинемия, неалкогольное жировое заболевание печени, кардиоренальные заболевания, такие как хронические почечные заболевания и сердечная недостаточность, и связанные с ними заболевания и состояния.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут вводиться животным, предпочтительно млекопитающим, и в частности людям, в виде фармацевтических средств как таковых, в смесях с другим средством или в форме фармацевтических препаратов. Термин «пациент» включает в себя животных, предпочтительно млекопитающих, и в особенности людей, которые применяют активные средства согласно настоящему изобретению для предупреждения или лечения медицинского состояния. Введение лекарства пациенту включает в себя как самостоятельное введение, так и введение пациенту другим человеком. Пациент может нуждаться или требовать лечения для существующего заболевания или медицинского состояния, или может нуждаться или требовать профилактического лечения для предупреждения или снижения риска возникновения упомянутого заболевания или медицинского состояния. Используемый в настоящем документе термин пациент, «нуждающийся» в лечении существующего состояния или профилактическом лечении, включает в себя как определение специалистом в области медицины нужды в лечении, так и потребности пациентом в таком лечении.

Кроме того, объектом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты (или фармацевтические композиции), которые содержат в качестве активного компонента терапевтически эффективную дозу по меньшей мере одного соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли и стандартный фармацевтически приемлемый носитель, т. е., одно или несколько фармацевтически приемлемых веществ-носителей и/или добавок.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются, например, указанное соединение и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических средств, фармацевтических препаратов, которые содержат в качестве активного компонента терапевтически эффективную дозу упомянутого соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли и стандартный фармацевтически приемлемый носитель, и применение указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики вышеупомянутых синдромов, а также их применение для получения лекарственных средств в указанных целях.

Фармацевтические средства согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, например, в форме пилюль, таблеток, глазурированных таблеток, таблеток с сахарным покрытием, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, водных, спиртовых или масляных растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, или ректально, например, в форме суппозитория. Введение также может осуществляться парентерально, например, подкожно, внутримышечно или внутривенно, в форме растворов для инъекций или инфузий. Другими подходящими формами введения являются, например, чрескожное или местное введение, например, в форме мазей, настоек, спреев или чрескожных терапевтических систем, или ингаляционное введение в форме назальных спреев или аэрозольных смесей, или, например, микрокапсулы, импланты или штифты. Предпочтительная форма введения зависит, например, от подлежащего лечению заболевания и от его тяжести.

Для приготовления пилюль, таблеток, таблеток с сахарным покрытием и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, крахмал, например, кукурузный крахмал, или производные крахмала, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, и т. д. Носителями для мягких желатиновых капсул и суппозитория являются, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, естественные или гидрогенизированные масла, и т. д. Подходящими носителями для приготовления растворов, например, растворов для инъекций, или эмульсий или сиропов являются, например, вода, физиологический раствор хлорида натрия, спирты, такие как этанол, глицерин, полиолы, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза, маннит, растительные масла и т. д. Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли также можно лиофилизировать, и использовать полученные лиофилизаты, например, для приготовления препаратов для инъекции или инфузии. Подходящими носителями для микрокапсул, имплантов или штифтов являются, например, сополимеры гликолевой кислоты и молочной кислоты.

Подходящими твердыми или натуральными лекарственными формами являются, например, гранулы, порошки, таблетки с покрытием, таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, соки, суспензии, эмульсии, капли или инъекционные растворы и препараты с пролонгированным высвобождением активного вещества, при приготовлении которых используют общепринятые вспомогательные вещества, такие как несущие среды, разрыхлители, связующие вещества, покровные вещества, вещества, способствующие

набуханию, глиданты или лубриканты, вкусоароматизаторы, подсластители и солюбилизаторы. Часто используемыми вспомогательными веществами, которые могут быть упомянуты, являются карбонат магния, диоксид титана, **лактоза**, маннит и другие сахара, тальк, **лактоза**, желатин, крахмал, целлюлоза и ее производные, животные и растительные масла, такие как жир печени трески, подсолнечное, арахисовое или кунжутное масло, полиэтиленгликоль и растворители, такие как, например, стерильная вода и одноатомные или многоатомные спирты, такие как глицерин.

Помимо активных соединений и носителей, фармацевтические препараты также могут содержать общепринятые добавки, например, начинки, разрыхлители, связующие вещества, лубриканты, увлажняющие средства, стабилизаторы, эмульгаторы, средства, способствующие диспергированию, консерванты, подсластители, красители, вкусоароматизаторы, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, средства для достижения депо-эффекта, соли для изменения осмотического давления, покровные средства или антиоксиданты.

Дозировка активного соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащая введению, зависит от конкретного случая, и ее следует, как это принято, адаптировать для конкретных обстоятельств для достижения оптимального эффекта. Поэтому, она зависит от природы и от тяжести подлежащего лечению нарушения, состояния или заболевания, а также от пола, возраста, массы и индивидуальной чувствительности подлежащего лечению человека или животного, от эффективности и длительности действия используемых соединений, от того, является ли терапия острой или хронической или профилактической, или от того, вводят ли другие активные соединения в дополнение к соединениям формулы I.

Комбинированные средства

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, раскрытыми в настоящем документе, или с другими подходящими средствами, в зависимости от подвергаемого лечению состояния. Следовательно, согласно некоторым вариантам осуществления, одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии, описанные в настоящем документе соединения вводят вместе со вторым средством одновременно или по отдельности. Такое введение в комбинации может включать в себя одновременное введение двух средств в одной лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. Иными словами, соединение формулы (I) и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной лекарственной форме и введены одновременно. В качестве альтернативы, соединение формулы (I) и любое из средств, описанных выше, могут быть введены одновременно, причем оба указанных средства находятся в разных лекарственных формах. Согласно другой альтернативе, соединение формулы (I) может вводиться непосредственно перед введением любого из средств,

описанных выше, или наоборот. Согласно некоторым вариантам осуществления протокола раздельного введения, соединение формулы (I) и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько суток.

Поскольку один аспект настоящего изобретения предусматривает лечение заболевания/состояний комбинацией фармацевтически активных соединений, которые можно вводить по отдельности, настоящее изобретение дополнительно относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор включает в себя две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы (I) и второе фармацевтическое соединение. Набор включает в себя контейнер для хранения отдельных композиций, такой как разделенная бутылка или разделенная фольгированная упаковка. Дополнительные примеры контейнеров включают в себя шприцы, коробки и сумки. Согласно некоторым вариантам осуществления, набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно удобна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в виде разных лекарственных форм (например, перорально, парентерально; внутривенно, чрескожно и подкожно), вводят с разными интервалами дозирования, или когда для дающего назначение специалиста в области медицины желательна титровка индивидуальных компонентов сочетания.

Одно или несколько дополнительных фармакологически активных средств может вводиться в комбинации с соединением формулы I. Подразумевается, что дополнительное активное средство (или средства) обозначает фармацевтически активное средство (или средства), которые являются активными в организме, включая отличные от соединения формулы I пролекарства, которые после введения преобразуются до фармацевтически активной формы, а также включая свободные кислоты, свободные основания и фармацевтически приемлемые соли упомянутых дополнительных активных средств. Как правило, любое подходящее дополнительное активное средство или средства, включая без ограничения антигипертензивные средства, средства против ожирения, противовоспалительные, антифиброзные и средства против атеросклероза, такие как липид-модифицирующее соединение, противодиабетические средства и/или средства против ожирения, может использоваться в любой комбинации с соединением формулы I в единичной лекарственной форме (комбинация лекарств с фиксированной дозировкой), или может вводиться пациенту в одной или в нескольких раздельных лекарственных формах, что делает возможным одновременное или последовательное введение активных средств (совместное введение отдельных активных средств).

Примеры дополнительных активных средств, которые можно использовать, включают в себя без ограничения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (например, алацеприл, беназеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фосиноприл, имидаприл, лизиноприл, мовелтиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл или трандолаприл), антагонисты рецептора ангиотензина II (например, лозартан, т. е., COZAAR®, валсартан,

кандесартан, олмесартан, телмесартан и любые из указанных лекарств, используемые в комбинации с гидрохлортиазидом, таким как NYZAAR®); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (например, тиорфан и фосфорамидон), антагонисты альдостерона, ингибиторы альдостеронсинтазы, ингибиторы ренина (например, мочевиновые производные ди- и трипептидов, аминокислоты и производные, аминокислотные цепи, связанные отличными от пептидных связями, производные ди- и трипептидов, пептидиламинодиолы и пептидил-бета-аминоациламинодиолкабаматы; кроме того, низкомолекулярные ингибиторы ренина, включая диолсульфонамиды и N-морфолинопроизводные, N-гетероциклические спирты и пириролимидазолы; кроме того, производные пепстатина и фтор- и хлор-производные статон-содержащих пептидов, эланкреин, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, алискирен (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-карбамоил-2-метилпропил)-5-амино-4-гидрокси-2,7-диизопропил-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)-фенил]октанамида гемифумарат) SPP600, SPP630 и SPP635), антагонисты эндотелинового рецептора, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалфил и варденафил), вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем, галлопамил, нилудипин, нимодипин, никардипин), активаторы калиевых каналов (например, никорандил, пинацидил, кромакалим, миноксидил, априлкалим, лопразолам), диуретики (например, гидрохлортиазид), симпатолитики, бета-адренергические блокаторы (например, пропранолол, атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол или метопролола тартат), альфа-адренергические блокаторы (например, доксазозин, празозин или альфа-метилдопа), центральные альфа-адренергические агонисты, периферические вазодилататоры (например, гидралазин); гиполипидемические средства, например, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин, которые представлены на рынке как ZOCOR® и MEVACOR® в пролекарственной форме лактона и действуют как ингибиторы после введения, и фармацевтически приемлемые соли ингибиторов редуктазы HMG-CoA гидроксикислоты с открытым кольцом, такие как аторвастатин (в частности, кальциевая соль в продаже как LIPITOR®), розувастатин (в частности, кальциевая соль в продаже как CRESTOR®), правастатин (в частности, натриевая соль в продаже как PRAVACHOL®), флувастатин (в частности, натриевая соль в продаже как LESCOL®), церивастатин и питавастатин; ингибитор абсорбции холестерина, такой как эзетимиб (ZETIA®) и эзетимиб, в комбинации с любыми другими гиполипидемическими средствами, такими как указанные выше ингибиторы HMG-CoA редуктазы, и в частности с симвастатином (VYTORIN®) или с аторвастатином кальция; ниацин в формах немедленного высвобождения или контролируемого высвобождения, и/или с ингибитором HMG-CoA редуктазы; агонисты рецептора ниацина, такие как аципимокс и ацифран, а также частичные агонисты рецептора ниацина; антихолестериновые средства, такие как ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб), Nexletol™ (бемпедоевая кислота, ингибитор ACL), и Vascepa® (икосапент этил); метаболические средства, включая инсулин и миметики инсулина (например, инсулин

деглудек, инсулин гларгин, инсулин лиспро), ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP-4) (например, ситаглиптин, алоглиптин, омариглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин); сенсibilizаторы инсулина, включая (i) β -клото/FGFR1 активирующие моноклональные антитела (например, МК-3655), пан-модуляторы FGFR1-4/KLB, аналог FGF19 (например, алдафермин) (ii) агонисты PPAR γ , такие как глитазоны (например, пиоглитазон, AMG 131, CHS 131, MBX2044, митоглитазон, лобеглитазон, IDR-105, росиглитазон и балаглитазон), и другие лиганды PPAR, включая (1) двойные агонисты PPAR α/γ (например, ZYH2, ZYH1, GFT505, чиглитазар, мураглитазар, алеглитазар, соделглитазар и навеглитазар); (2) агонисты PPAR α , такие как производные фенофибровой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрат, ципрофибрат, фенофибрат, безафибрат), (3) селективные модуляторы PPAR γ (SPPAR γ M), (например, такие как раскрытые в документах WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 и WO 2004/066963); (4) частичные агонисты PPAR γ , (5) двойные агонисты PPAR α/δ (например, элафибранор); (iii) бигуаниды, такие как метформин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности, метформина гидрохлорид, и его составы пролонгированного высвобождения, такие как GlumetzaTM, FortametTM и GlucophageXRTM; и (iv) ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, ISIS-113715 и TTP814); инсулин или аналоги инсулина (например, инсулин детемир, инсулин глулизин, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лиспро и ингаляционные составы каждого препарата); лептин и производные и агонисты лептина; амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид); сульфонилмочевину и отличные от сульфонилмочевины стимуляторы секреции инсулина (например, толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид, митиглинид, меглитиниды, натеглинид и репаглинид); ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбоза, воглибоза и миглитол); антагонисты рецептора глюкагона (например, МК-3577, МК-0893, LY-2409021 и КТ6-971); миметики инкретина, такие как GLP-1, аналоги, производные и миметики GLP-1; и агонисты рецептора GLP-1 (например, дулаглутид, семаглутид, албиглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, таспоглутид, CJC-1131 и BIM-51077, включая их интраназальные, чрескожные составы и составы для приема один раз в неделю), средства, связывающие желчные кислоты (например, колестилан, колестимид, колесавалама гидрохлорид, колестипол, холестирамин и диалкиламиноалкильные производные перекрестно-сшитого декстрана), ингибиторы ацилCoA:холестерин-ацилтрансферазы (например, авасимиб); соединения против ожирения; средства, предназначенные для применения при воспалительных состояниях, такие как аспирин, нестероидные противовоспалительные лекарства или NSAID, глюкокортикоиды и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 или ингибиторы COX-2; активаторы глюкокиназы (GKA) (например, AZD6370); ингибиторы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (например, такие как средства, раскрытые в патенте США №6,730,690 и LY-2523199); ингибиторы SETP (например, анацетрапиб, торцетрапиб и эвацетрапиб); ингибиторы фруктоза-1,6-бисфосфатазы (например, такие как средства, раскрытые в патентах США №6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; и 6,489,476); ингибиторы ацилCoA-карбоксилазы-1 или 2

(ACC1 или ACC2); активаторы АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК); другие агонисты рецепторов, сопряженных с G-белком: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (например, MBX2982 и PSN821), и (iii) GPR-40 (например, TAK875); антагонисты SSTR3 (например, такие как средства, раскрытые в документе WO 2009/001836); агонисты рецептора нейромедина U (например, такие как средства, раскрытые в документе WO 2009/042053, включая без ограничения нейромедин S (NMS)); модуляторы SCD (например, арамхол); антагонисты GPR-105 (например, такие как средства, раскрытые в документе WO 2009/000087); ингибиторы SGLT (например, ASP1941, SGLT-3, SGLT-2, такие как эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин, BI-10773, ремоглофлозин, TS-071, тофоглифлозин, ипраглифлозин и LX-4211); ингибиторы ацилкоэнзим-А-карбоксилазы (ACC, МК-4074); ингибиторы диацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (DGAT-1 и DGAT-2); ингибиторы синтазы жирных кислот; ингибиторы ацилкоэнзим А: моноацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (MGAT-1 и MGAT-2); агонисты рецептора TGR5 (также известные как GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 и M-BAR); ингибиторы подвздошнокишечного переносчика желчных кислот; модуляторы желчных кислот; PACAP, миметики PACAP и агонисты рецептора-3 PACAP; антитела IL-1b, (например, ХОМА052 и канакинумаб); антифиброзные и/или противовоспалительные средства (антагонист двойного рецептора CCR2/CCR5 (например, цениквивирок); ингибитор галектина 3 (например, белапектин, GB-1107, GB-1211), миРНК против HSP 47 (например, BMS-986263); NSAID, полученное из пирфенидона (например, гидронидон), агонист А3AR (например, намоденосон, FM101); TGFTX4 (например, нитазоксанид); ингибитор 5-липоксигеназы (например, типелукаст), бифункциональный ингибитор уратов (например, ACQT1127), агонист рецептора адипонектина (например, ALY688), антагонист рецептора TNF (например, атросимаб), ингибитор автотаксина (например, BLD-0409, TJC 0265, TJC 0316), CCL24-блокирующие моноклональные антитела (например, CM101), ингибитор IL-11 (например, ENx 108A), антагонист рецептора LPA1 (например, EPGN 696), двойной ингибитор JAK1/2 (например, EX 76545), антагонист GPR (например, антагонист GPR91), ингибитор интегринов $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$ и $\alpha\beta 6$ (например, IDL 2965), антагонист NLRP3 (например, IFM-514), ингибиторы инфламмосомы (например, JT194, JT349), ингибитор проницаемости клеточной мембраны (например, ларазотид), антагонист CCR5 (например, иеронлимаб), ингибитор TNF (например, LIVNate), ингибитор интегрин $\alpha\beta 6$ (например, MORF бетаб), антагонисты инфламмосом NLRP, миРНК (например, OLX 701), двойной ингибитор TGF β /Hedgehog (например, Оху 200), агонист GPR40/антагонист GPR84 (например, PBI-4547), ингибитор нейтрофилэластазы (например, PHP-303), ингибитор интегрин (например, PLN-1474), модулятор TGF $\beta 1$ (например, PRM-151), антагонист рецептора ССК (например, проглумид), ингибитор LOXL2 (например, PXS-5338K, PXS-5382A), ингибиторы IL-11, ингибитор MPYS белка (например, антагонисты cGAS/STING), киназа-ингибирующая РНКазы, мембранный белок mAbs, ингибитор фактора некроза опухоли, активатор NRF2 (например, SCO 116), ингибитор SSAO (например, TERN 201), агонист

TRAIL2 (например, TLY012), антагонист рецептора IL-6 (например, TZLS 501), ингибитор AOC3 (например, UD-014), ингибитор SSAO/VAP-1, TREM2); антиоксидант (например, витамин E); противовоспалительные средства (например, норфлоксацин, цiproфлоксацин, цефтриаксон); модификаторы коагуляции (например, антикоагулянты, антиагрегантные средства, пентоксифиллин, витамин K, DDAVP); двойной агонист рецепторов GIP и GLP-1 (например, тирзепетид); двойной агонист рецепторов GLP-1/GRA (например, котадутид, ALT-801, DD 01, G49, PB-718); двойной агонист рецепторов GLP-1 (например, CT 868); тройной агонист GLP-1/GRA/GIP (например, HM15211); стимулятор GRP120/модулятор инфламмосомы/двойной агонист PPAR γ (например, KDT501); GLP-1/FGF21 (например, YH25724); агонист GLP-1 (например, оземпик (семаглутид sc), XW 003); селективный агонист β -рецептора тиреоидного гормона (например, ресметиром); модуляторы апоптоза (ингибитор JNK-1 (например, CC-90001), ингибитор пероксидазы (например, AZM198), ингибитор ASK-1 (например, CS-17919, SRT 015)); эритропоэтин-стимулирующие средства (агонист рецептора эритропоэтина (например, цибинетид)); модуляторы метаболического пути глюкозы (ингибитор SGLT-2 (например, форксига, фарксига (дапаглифлозин)); двойной ингибитор SGLT-1/2 (например, ликоглифлозин), ингибитор глюкоза-6-Р дегидрогеназы (например, флуастерон) LAPS глюкагон комбо (например, HM14320), ингибитор SGLT-1 (например, SGL5213)); иммуномодуляторы (ингибитор TLR4 (например, GBK-233), иммуномодулирующие поликлональные антитела (например, IMM-124E), антагонист TLR4 (например, JKB-122), моноклональные антитела к CD3 (например, форалумаб), антагонист TLR4 (например, JKB 133), ингибитор TLR4 (например, мозедипимод), ингибитор макрофагов путем CD206-таргетирования (например, MT2002), антагонист TLR2/4 (например, VB-201, VB-703), иммуномодулирующие поликлональные антитела (например, IMM-124E)); лекарственные средства на основе инкретина (агонист GLP-1 (например, оземпик (семаглутид sc), XW 003), двойной агонист рецепторов GLP-1/глюкагона (например, HM12525A), прандиальный инсулин (например, ORMD 0801)); модуляторы липидов (активатор АМПК/глутатионтрансфераза (например, олтипраз), агонист THR-бета (например, ресметиром, VK2809, MGL-3745, ALG-009, ASC41, CNPT-101101, TERN 501), ингибитор IBAT (например, элобиксibat, CJ 14199), омега-6 жирная кислота (например, эпелейтон), ингибитор FASN (например, TVB2640, FT 4101, FT 8225), ингибитор ANGPTL3 (например, вупанорсен), ингибитор PNPLA3 (например, AZD2693), ингибитор RAS домена киназы (например, BioE1115), ингибитор NTCP (например, булевиртид), агонист рецептора P2Y13 (например, CER-209), омега-3 жирная кислота, ингибитор HSD17 β 13; модуляторы метаболизма (агонист FXR (например, окалива (обетихолевая кислота), IOT022), рекомбинантный вариант FGF19 (например, алдафермин), биспецифическое антитело FGFR1/KLB (например, BFKB8488A), модулятор mTOT (например, MSDC-0602K), пегилированный аналог FGF21 (например, пегбелфермин, BMS-986171), отличный от желчи агонист FXR (например, цилофексор, EDP-305, EYP 001, тропифексор, MET409, AGN-242256, AGN-242266, EDP 297, HPG 1860, MET642,

RDX023, TERN 101), ингибитор АСС (например, фирсокостат, PF-05221304), ингибитор кетогексокиназы (например, PF-06835919), активатор АМПК (например, PXL770, MSTM 101, O304), модулятор желчных кислот (например, албиеро), аналог FGF21 (например, BIO89-100), аналог MOTSc (например, CB4211), ингибитор циклофилина (например, CRV 431), FGF19 (например, DEL 30), митохондриальный разобщитель (например, GEN 3026), двойной агонист FXR/GPCR (например, INT-767), производное цистеамина (например, KB-GE-001), двойной агонист рецепторов амилина и кальцитонина (например, KBP-089), транзиторный агонист FXR (например, M 1217), комплексное mAb анти-бета-клото (KLB)-FGFR1c рецептор (например, MK3655), аналог GDF15 (например, NGM395), ингибитор циклофилина (например, NV556), модулятор LXR (например, PX329, PX655, PX788), обратный агонист LXR (например, PX016), дейтерированная обетихолевоая кислота (например, ZG 5216)); модуляторы PPAR (двойной агонист PPAR α/γ (например, элафибранор), панагонист PPAR (например, ланифибранор), агонисты PPAR α (например, пармодиа), агонист PPAR γ (например, CHS 131), ингибитор MPC (например, PXL065), агонист PPAR δ/γ (например, T3D 959)); модуляторы RAAS mIM (антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, апараренон, эплеренон, спиронолактон), блокатор ангиотензиновых рецепторов (например, лозартан калия)); модуляторы нейротрансмиттеров (модулятор каннабиноидных рецепторов, антагонист CB1 рецепторов (например, CRB-4001, IM-102, нимацимаб), ингибитор TRH1 (например, CU 02), агонист GPR120 (например, KBR2001), сочетание каннабиноидного и растительного противовоспалительного соединения (например, SCN 002)); модулятор PDE (ингибитор PDE4 (например, ART 648)); ингибитор CYP2E1 (например, SNP-610); препараты для клеточной терапии (например, HepaStem) и бромокриптина мезилат и его составы быстрого высвобождения; или с другими лекарствами, эффективными для предупреждения или для лечения вышеупомянутых заболеваний, включая нитропруссид и диазоксид, формы свободной кислоты, свободного основания и фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутых активных средств, если это химически возможно.

Настоящее изобретение включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включая фармацевтически приемлемые соли всех структурных формул, вариантов осуществления и классов, определенных в настоящем документе.

Дозировки соединений формулы (I)

Если пациент отвечает на терапию или остается в стабильном состоянии после завершения цикла терапии, то терапевтический цикл можно повторить в соответствии с суждением специалиста в области медицины. После завершения циклов терапии пациент может продолжать получать соединения согласно настоящему изобретению в той же дозе, в которой их вводили согласно протоколу лечения. Введение такой поддерживающей дозы можно продолжаться до тех, пока у пациента наблюдается прогресс, или до тех, пока пациент не сможет более переносить такую дозу (в этом случае доза может быть снижена, и пациента продолжают вести на сниженной дозе).

Специалисты в данной области техники смогут признать, что актуальные дозировки и протоколы введения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно варьировать в соответствии с суждением опытного клинициста. Используемую актуальную дозировку можно варьировать в зависимости от требований пациента и от тяжести повергаемого лечению состояния. Определение подходящей дозировки для конкретной ситуации находится в рамках уровня знаний специалиста в данной области техники. Решение о варьировании дозировок и протоколов введения может быть принято после рассмотрения опытным клиницистом таких факторов, как возраст, состояние и масса пациента, а также тяжесть повергаемого лечению состояния и ответ пациента на лечение.

Схему приема с применением соединения согласно настоящему изобретению выбирают в соответствии с целым рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; эффективность выбранного для введения соединения; путь введения; и функции почек и печени пациента. Рассмотрение указанных факторов находится в рамках уровня знания специалиста в данной области техники с целью определения терапевтически эффективной или профилактически эффективной дозировки, необходимой для предупреждения, противодействия или прекращения прогрессирования состояния. Следует понимать, что конкретная суточная дозировка может одновременно представлять собой и терапевтически эффективное количество, например, для лечения онкологического состояния, и профилактически эффективное количество, например, для предупреждения онкологического состояния.

Хотя индивидуальные потребности варьируют, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения согласно настоящему изобретению находится в рамках уровня знания специалиста в данной области техники. Для введения человеку с целью лечебного или профилактического лечения состояний и нарушений, определенных в настоящем документе, типичные дозировки соединений согласно настоящему изобретению могут составлять, например, приблизительно от 0,05 мг/кг в сутки приблизительно до 50 мг/кг в сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг, и предпочтительно 50 мг/кг или менее, 40 мг/кг или менее, 30 мг/кг или менее, 20 мг/кг или менее или 10 мг/кг или менее, что может составлять приблизительно от 2,5 мг/кг (0,5 мг/кг \times 5 кг) приблизительно до 5000 мг в сутки (50 мг/кг \times 100 кг). Например, дозировки соединений могут составлять приблизительно от 0,1 мг/кг в сутки приблизительно до 50 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,05 мг/кг в сутки приблизительно до 10 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,05 мг/кг в сутки приблизительно до 5 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,05 мг/кг в сутки приблизительно до 3 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,07 мг/кг в сутки приблизительно до 3 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,09 мг/кг в сутки приблизительно до 3 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,05 мг/кг в сутки приблизительно

до 0,1 мг/кг в сутки, приблизительно от 0,1 мг/кг в сутки приблизительно до 1 мг/кг в сутки, приблизительно от 1 мг/кг в сутки приблизительно до 10 мг/кг в сутки, приблизительно от 1 мг/кг в сутки приблизительно до 5 мг/кг в сутки, приблизительно от 1 мг/кг в сутки приблизительно до 3 мг/кг в сутки, приблизительно от 3 мг в сутки приблизительно до 500 мг в сутки, приблизительно от 5 мг в сутки приблизительно до 250 мг в сутки, приблизительно от 10 мг в сутки приблизительно до 100 мг в сутки, приблизительно от 3 мг в сутки приблизительно до 10 мг в сутки, или приблизительно от 100 мг в сутки приблизительно до 250 мг в сутки. Указанные дозы могут вводиться в виде однократной дозы, или доза может быть разделена на множество доз.

Фармацевтические композиции

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут вводиться животным, предпочтительно млекопитающим, и в частности людям, в виде фармацевтических средств как таковых, в смесях с другими средствами или в форме фармацевтических композиций. Термин «субъект» или «пациент» включает в себя животных, предпочтительно млекопитающих, и в особенности людей, которые применяют активные средства согласно настоящему изобретению для предупреждения или лечения медицинского состояния.

Введение соединения формулы I субъекту включает в себя как самостоятельное введение, так и введение пациенту другим человеком. Субъект может нуждаться или требовать лечения для существующего заболевания или медицинского состояния, или может нуждаться или требовать профилактического лечения для предупреждения или снижения риска возникновения упомянутого заболевания или медицинского состояния. Используемый в настоящем документе термин субъект, «нуждающийся» в лечении существующего состояния или профилактическом лечении, включает в себя как определение специалистом в области медицины нужды в лечении, так и потребности пациентом в таком лечении.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из указанных средств известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе.

Если пациент отвечает на терапию или остается в стабильном состоянии после завершения цикла терапии, то терапевтический цикл можно повторить в соответствии с суждением специалиста в области медицины. После завершения циклов терапии пациент может продолжать получать соединения согласно настоящему изобретению в той же дозе, в которой их вводили согласно протоколу лечения. Введение такой поддерживающей дозы можно продолжаться до тех, пока у пациента наблюдается прогресс, или до тех, пока пациент не сможет более переносить такую дозу (в этом случае доза может быть снижена, и пациента продолжают вести на сниженной дозе).

Специалисты в данной области техники смогут признать, что актуальные дозировки и протоколы введения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно варьировать в соответствии с суждением опытного клинициста.

Используемую актуальную дозировку можно варьировать в зависимости от требований пациента и от тяжести повергаемого лечению состояния. Определение подходящей дозировки для конкретной ситуации находится в рамках уровня знаний специалиста в данной области техники. Решение о варьировании дозировок и протоколов введения может быть принято после рассмотрения опытным клиницистом таких факторов, как возраст, состояние и масса пациента, а также тяжесть повергаемого лечению состояния и ответ пациента на лечение.

Количество и частота введения соединения формулы I и любых дополнительных средств будут регулироваться в соответствии с суждением лечащего специалиста (врача) с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть подвергаемого лечению состояния.

Соединения согласно настоящему изобретению также применимы для получения лекарственного средства, которое применимо для лечения NASH и фиброза.

Соединения согласно настоящему изобретению также применимы в комбинации с терапевтическими, химиотерапевтическими и противоопухолевыми средствами для лечения печеночно-клеточной карциномы. Комбинации раскрытых в настоящем документе соединений с терапевтическими, химиотерапевтическими и противоопухолевыми средствами подпадают под объем настоящего изобретения. Примеры таких средств можно найти в документе Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 9th edition (May 16, 2011), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Основываясь на конкретных характеристиках лекарств и рассматриваемой злокачественной опухоли, средний специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации средств могут быть применимы. Такие средства включают в себя следующее: модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы белка программируемой гибели клеток-1 (PD-1), ингибиторы лиганда программируемой гибели клеток-1 (PD-L1), модуляторы андрогеновых рецепторов, модуляторы ретиноидных рецепторов, цитотоксические/цитостатические средства, антипролиферативные средства, ингибиторы пренил-протеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы и другие ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы HIV протеазы, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы пролиферации клеток и сигнальных путей выживания, бисфосфонаты, ингибиторы ароматазы, лекарственные средства миРНК, ингибиторы γ -секретазы, средства, которые взаимодействуют с рецепторными тирозинкиназами (RTK), и средства, которые взаимодействуют с киназами контрольной точки клеточного цикла.

Химиотерапевтическое средство может вводиться в соответствии с терапевтическими протоколами, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что введение химиотерапевтического средства может варьировать в зависимости от подвергаемой лечению злокачественной опухоли и от известных эффектов химиотерапевтического средства на указанное заболевание. Кроме того, в соответствии со знаниями опытного

клинициста, протоколы терапии (например, дозировка и время введения) можно варьировать ввиду эффектов вводимых терапевтических средств, наблюдаемых у пациента, и ввиду наблюдаемых откликов злокачественной опухоли на вводимые терапевтические средства. Конкретный выбор химиотерапевтического средства будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии пациента и подходящем протоколе лечения.

Первоначальное введение может осуществляться в соответствии с утвержденными протоколами, известными в данной области техники, а затем, основываясь на наблюдаемых эффектах, опытным клиницистом могут быть модифицированы дозировка, пути введения и время введения.

Определение порядка введения и числа повторений введения химиотерапевтического средства в протоколе лечения находится в рамках уровня знания опытного клинициста после оценки состояния, подвергаемого лечению, и состояния пациента.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий врач может модифицировать каждый протокол введения химиотерапевтического средства в соответствии с индивидуальными потребностями пациента в процессе лечения. Все такие модификации подпадают под объем настоящего изобретения.

Средство может вводиться в соответствии с протоколами терапии, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что введение противоракового средства может варьировать в зависимости от злокачественной опухоли, подвергаемой лечению, и от известных эффектов противоракового средства на такое заболевание.

Первоначальное введение может осуществляться в соответствии с утвержденными протоколами, известными в данной области техники, а затем, основываясь на наблюдаемых эффектах, опытным клиницистом могут быть модифицированы дозировка, пути введения и время введения.

Конкретный выбор средства будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии пациента и подходящем протоколе лечения.

Определение порядка введения и числа повторений введения средства в процессе протокола лечения подпадает под объем знаний опытного врача после оценки подвергаемой лечению злокачественной опухоли и состояния пациента.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий врач может модифицировать каждый протокол введения противоракового средства в соответствии с индивидуальными потребностями пациента в процессе лечения. Все такие модификации подпадают под объем настоящего изобретения.

Лечащий специалист в оценке того, является ли лечение эффективным при вводимой дозировке, будет рассматривать общее состояние пациента, а также более определенные признаки, такие как облегчение симптомов, связанных со злокачественной опухолью (например, боли), ингибирование роста опухоли, текущее уменьшение размеров

опухоли или ингибирование метастазирования. Размер опухоли может быть определен посредством стандартных способов, таких как радиологические исследования, например, КТ- и МРТ-сканирование, и для оценки того, замедлился ли рост опухоли, или даже было вызвано ее обратное развитие, можно использовать последовательные измерения. Облегчение симптомов, связанных с заболеванием, таких как боль, и улучшение общего состояния также могут использоваться в качестве помощи при оценке эффективности лечения.

Соединения, композиции и способы, представленные в настоящем документе, применимы для лечения злокачественной опухоли. Злокачественные опухоли, которые могут подвергаться лечению соединениями, композициями и способами, раскрытыми в настоящем документе, включают в себя без ограничения: гепатому печени (печечно-клеточную карциному), холангиосаркому, гепатобластому, ангиосаркому, печечно-клеточную аденому, гемангиому.

Ингибиторы PD-1 включают в себя пембролизумаб (ламбролизумаб), ниволумаб и MPDL3280A. Ингибиторы PDL включают в себя атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения печечно-клеточной карциномы у пациентов-людей, включающему в себя введение пациенту соединения согласно настоящему изобретению (т.е., соединения формулы I) и антагониста PD-1. Соединение согласно настоящему изобретению и антагонист PD-1 могут вводиться одновременно или последовательно.

Согласно конкретным вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело, или его антиген-связывающий фрагмент. Согласно альтернативным вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-L1 антитело, или его антиген-связывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA™, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, США), ниволумаб (OPDIVO™, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, США), цемиплимаб (LIBTAYO™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, США), атезолизумаб (TECENTRIQ™, Genentech, San Francisco, CA, США), дурвалумаб (IMFINZI™, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE) или авелумаб (BAVENCIO™, Merck KGaA, Darmstadt, Германия).

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно конкретным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 200 мг пембролизумаба приблизительно каждые три недели. Согласно другим подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 400 мг пембролизумаба приблизительно каждые шесть недель.

Согласно дополнительным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 2 мг/кг пембролизумаба приблизительно каждые три недели. Согласно конкретным подвариантам осуществления, пациентом является пациент детского возраста.

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет

собой ниволумаб. Согласно конкретным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 240 мг ниволумаба приблизительно каждые две недели. Согласно другим подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 480 мг ниволумаба приблизительно каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой цемиплимаб. Согласно конкретным вариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 350 мг цемиплимаба приблизительно каждые 3 недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой атезолизумаб. Согласно конкретным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 1200 мг атезолизумаба приблизительно каждые три недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой дурвалумаб. Согласно конкретным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 10 мг/кг дурвалумаба приблизительно каждые две недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист PD-1 представляет собой авелумаб. Согласно конкретным подвариантам осуществления, способ включает в себя введение пациенту 800 мг авелумаба приблизительно каждые две недели.

Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть применимы для лечения злокачественной опухоли в комбинации со следующими терапевтическими средствами: пембролизумаб (Keytruda®), абареликс (Plenaxis depot®); алдеслейкин (Prokine®); алдеслейкин (Proleukin®); алемтузумаб (Campath®); алитретиноин (Panretin®); аллопуринол (Zyloprim®); алтретамин (Hexalen®); амифостин (Ethyol®); анастрозол (Arimidex®); триоксид мышьяка (Trisenox®); аспарагиназа (Elspar®); азацитидин (Vidaza®); бевацизумаб (Avastin®); бексаротен в капсулах (Targretin®); бексаротен в геле (Targretin®); блеомицин (Blenoxane®); бортезомиб (Velcade®); бусульфан для внутривенного введения (Busulfex®); бусульфан для перорального введения (Myleran®); калустерон (Methosarb®); капецитабин (Xeloda®); карбоплатин (Paraplatin®); кармустин (BCNU®, BiCNU®); кармустин (Gliadel®); кармустин с имплантом полифепросана 20 (Gliadel Wafer®); целекоксиб (Celebrex®); цетуксимаб (Erbix®); хлорамбуцил (Leukeran®); цисплатин (Platinol®); кладрибин (Leustatin®, 2-CdA®); клофарабин (Clolar®); циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®); циклофосфамид (Cytoxan Injection®); циклофосфамид (Cytoxan Tablet®); цитарабин (Cytosar-U®); цитарабин липосомальный (DepoCyt®); дакарбазин (DTIC-Dome®); дактиномицин, актиномицин D (Cosmegen®); дарбепозитин альфа (Aranesp®); даунорубицин липосомальный (DanuoXome®); даунорубицин, дауномицин (Daunorubicin®); даунорубицин, дауномицин (Cerubidine®); денилейкина дифтитокс (Ontak®); дексразоксан (Zinecard®); доцетаксел (Taxotere®); доксорубицин (Adriamycin PFS®); доксорубицин (Adriamycin®, Rubex®); доксорубицин (Adriamycin PFS Injection®); доксорубицин липосомальный (Doxil®); дромостанолон пропионат (Dromostanolone®); дромостанолон пропионат (Masterone injection®); раствор Эллиотта В (Elliott's В

Solution®); эпирубицин (Ellence®); эпоэтин альфа (epogen®); эрлотиниб (Tarceva®); эстрамустин (Emcyt®); этопозид фосфат (Etopophos®); этопозид, VP-16 (Vepesid®); эксеместан (Aromasin®); филграстим (Neupogen®); флоксуридин (для интраартериального введения) (FUDR®); флударабин (Fludara®); фторурацил, 5-FU (Adrucil®); фулвестрант (Faslodex®); гефитиниб (Iressa®); гемцитабин (Gemzar®); гемтузумаба озогамидин (Mylotarg®); гозерелина ацетат (Zoladex Implant®); гозерелина ацетат (Zoladex®); гистрелина ацетат (Histrelin implant®); гидроксимочевина (Hydrea®); ибритумомаба тиуксетан (Zevalin®); идарубицин (Idamycin®); ифосфамид (IFEX®); иматиниба мезилат (Gleevec®); интерферон альфа-2а (Roferon A®); интерферон альфа-2b (Intron A®); иринотекан (Camptosar®); леналидомид (Revlimid®); летрозол (Femara®); лейковорин (Wellcovorin®, Leucovorin®); лейпролида ацетат (Eligard®); левамизол (Ergamisol®); ломустин, CCNU (CeeBU®); меклорэтамин, азотистый иприт (Mustargen®); мегестрола ацетат (Megace®); мелфалан, L-PAM (Alkeran®); меркаптопурин, 6-MP (Purinethol®); месна (Mesnex®); месна (Mesnex tabs®); метотрексат (Methotrexate®); метоксален (Uvadex®); митомицин С (Mutamycin®); митотан (Lysodren®); митоксантрон (Novantrone®); нандролона фенпропионат (Durabolin-50®); неларабин (Arranon®); нофетумомаб (Verluma®); опрелвекин (Neumega®); оксалиплатин (Eloxatin®); паклитаксел (Paxene®); паклитаксел (Taxol®); связанные с белком частицы паклитаксела (AbraXane®); палифермин (Kepivance®); памидронат (Aredia®); пегадемаза (Adagen (Pegademase Bovine)®); пегаспаргаза (Oncaspar®); пегфилграстим (Neulasta®); пеметрексед динатрия (Alimta®); пентостатин (Nipent®); пипоброман (Vercyte®); пликамицин, митрамицин (Mithracin®); порфимер натрия (Photofrin®); прокарбазин (Matulane®); квинакрин (Atabrine®); расбуриказа (Elitek®); ритуксимаб (Rituxan®); ридафоролимус; сарграмостим (Leukine®); сарграмостим (Prokine®); сорафениб (Nexavar®); стрептозоцин (Zanosar®); сунитиниба малеат (Sutent®); тальк (Sclerosol®); тамоксифен (Nolvadex®); темозоломид (Temodar®); тенипозид, VM-26 (Vumon®); тестолактон (Teslac®); тиогуанин, 6-TG (Thioguanine®); тиотепа (Thioplex®); топотекан (Tucamatin®); торемифен (Fareston®); тозитумомаб (Bexxar®); тозитумомаб/I-131 тозитумомаб (Bexxar®); трастузумаб (Herceptin®); третиноин, ATRA (Vesanoid®); урациловый иприт (Uracil Mustard Capsules®); валрубицин (Valstar®); винбластин (Velban®); винкристин (Oncovin®); винопелбин (Navelbine®); воринозат (Zolinza®) и золедронат (Zometa®), или их фармацевтически приемлемая соль.

Способы получения соединений согласно настоящему изобретению

Последующие примеры представлены с тем, чтобы настоящее изобретение стало более понятно. Если не указано иное, то исходные вещества являются коммерчески доступными. Они никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение.

В последующих схемах и примерах описано несколько способов получения соединений согласно настоящему изобретению. Исходные вещества и промежуточные соединения были приобретены, получены в соответствии с известными методиками или

как проиллюстрировано в ином порядке. В последующих схемах также описаны некоторые часто используемые пути получения соединений формулы I. В некоторых случаях, последовательность осуществления реакционных стадий на схемах может варьировать с целью облегчения реакции или с целью недопущения получения нежелательных продуктов реакции. Применительно к стереоизомерам, энантиомер А относится к более быстро/раньше элюируемому энантиомеру, и энантиомер В относится к более медленно/позже элюируемому энантиомеру в момент разделения, и указанная номенклатура сохраняется на всем протяжении оставшейся части последовательности синтеза для данных серий энантиомеров вне зависимости от возможности того, характеризуются ли последующие промежуточные соединения и конечные соединения тем же самым или обратным порядком элюирования.

По ходу изложения схем и примеров синтеза могут использоваться сокращения и акронимы, характеризующиеся следующими значениями, если не указано иное:

ACN=ацетонитрил

BPO=бензоилпероксид

Brett phos Pd G3

CDI=1,1'-карбонилдиимидазол

Cu(OAc)₂=ацетат меди (II)

DMF=диметилформамид

DMS=диметилсульфид

DCM=дихлорметан

DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин

DPPA=дифенилфосфорилазид

dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

Et=этил

EtOAc=этилацетат

EDC=N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид

DCE=1,2-дихлорэтан

RP HPLC=обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления

ч=час(ы)

НАТУ=1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат

Hex=гексаны

НОВТ=гидроксибензотриазол

IPA=изопропанол

Me=метил

mCPBA=*мета*-хлорпероксибензойная кислота

MgSO₄=магния сульфат

МП-цианборгидрид=макропористый цианборгидрид на полимерной подложке

к.т.=комнатная температура

$n\text{Bu}_4\text{LI}$ =тетра-*n*-бутиламмония йодид

NBS=N-бромсукцинимид

NCS=N-хлорсукцинимид

NIS=N-йодсукцинимид

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ =бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

SFC=сверхкритическая жидкостная хроматография

SM=исходное вещество

$t\text{BuBrettPhos}$ =2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил

THF=тетрагидрофуран

TCMS=метилтрихлорсилан

TFA=трифторуксусная кислота

XPhos=2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

XPhos Pd G2=хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

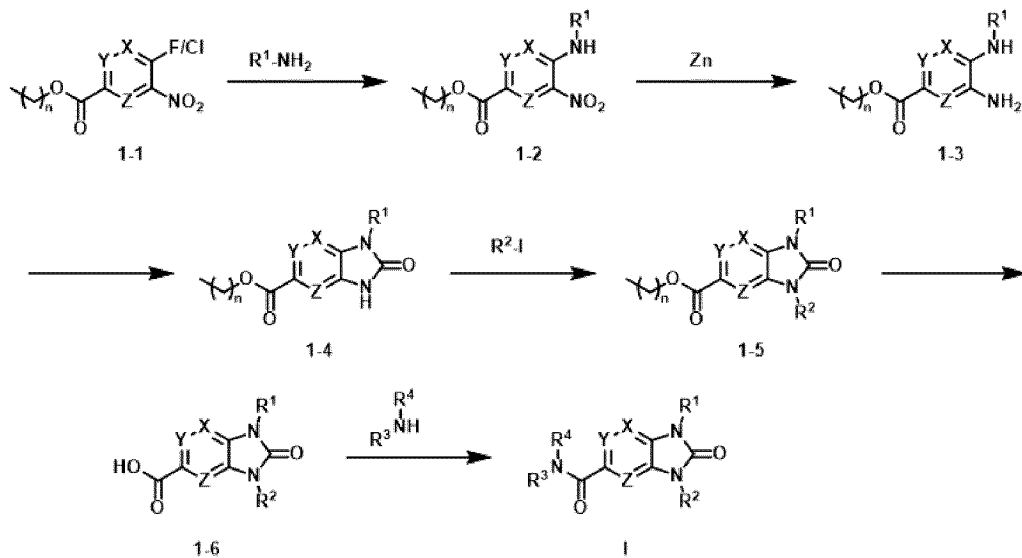
Кроме того, водн. представляет собой водный; TLC представляет собой тонкослойную хроматографию; Ts представляет собой тозил; УФ представляет собой ультрафиолет; W представляет собой Вт; масс.% представляет собой процентное содержание по массе; $\times g$ представляет собой кратность ускорению свободного падения; $[\alpha]$ представляет собой удельное вращение поляризованного света при 589 нм; °C представляет собой градусы Цельсия; масс./об.% представляет собой процентное содержание по массе первого агента относительно объема второго агента.

Условия LCMS: Колонка: SUPELCO Ascentis Express C18 3×100 мм, 2,7 мкм. Система растворителей: А - 0,05% TFA в воде, и В - 0,05% TFA в ацетонитриле. Условия градиента: 10-99%В в течение 3,5 мин.

Общие схемы синтеза

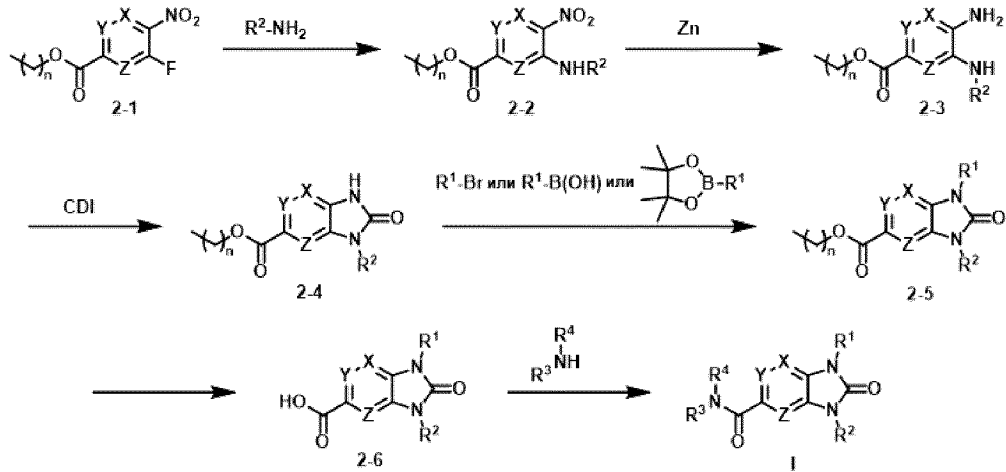
Хотя настоящее изобретение было описано в отношении конкретных упомянутых выше примеров, специалистам в данной области техники будут очевидны их многочисленные альтернативы, модификации и вариации. В некоторых случаях, последовательность осуществления реакционных стадий на схемах может варьировать с целью облегчения реакции или с целью недопущения получения нежелательных продуктов реакции. Предполагается, что все подобные альтернативы, модификации и вариации подпадают под объем и сущность настоящего изобретения.

[Общая схема 1]



Соединения формулы I получают из соединения 1-1 и $\text{R}^1\text{-NH}_2$ посредством реакции $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ с последующим восстановлением нитрогруппы до аминогруппы с получением соединения 1-3. Путем циклизации с карбонилдиимидазолом получают соединение 1-4, и в последующей реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ с $\text{R}_2\text{-I}$ получают соединение 1-5. Путем сапонификации соединения 1-5 получают соответствующую карбоновую кислоту (1-5), и путем последующего амидного сочетания с соответствующими аминами получают соединения формулы (I), как описано на общей схеме. Последовательность осуществления стадий для некоторых примеров может варьировать с целью облегчения синтеза.

[Общая схема 2]

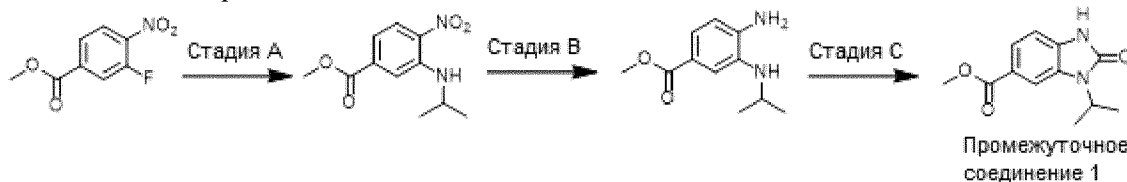


Соединения формулы I также получали из соединения 2-1 и $\text{R}^2\text{-NH}_2$ посредством реакции $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ с последующим восстановлением нитрогруппы до аминогруппы с получением соединения 2-3. Путем реакции с карбонилдиимидазолом (CDI) получают циклизованный продукт 2-4, и посредством C-C сочетания с соответствующим R^1 -броммидом, R^1 -бороновой кислотой или R^1 -бороновым эфиром получают соединение 2-5. Путем гидролиза сложного эфира в соединении 2-5 до карбоновой кислоты получают соединение 2-6, которое затем сочетают с соответствующим амином с получением соединений формулы (I), как описано на общей схеме. Последовательность

осуществления стадий для некоторых примеров может варьировать с целью облегчения синтеза.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1: метил-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Стадия А: метил-3-(изопропиламино)-4-нитробензоат

К перемешанному раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (4 г, 20,09 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли пропан-2-амин (1,140 г, 19,28 ммоль) и DIPEA (7,02 мл, 40,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5% EtOAc/PE, с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=239,2 [M+1].

Стадия В: 4-амино-3-(изопропиламино)бензоат

К перемешанному раствору метил-3-(изопропиламино)-4-нитробензоата (4,4 г, 18,47 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (0,983 г, 9,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (1 атм), затем фильтровали и промывали DCM/MeOH (об.об.=10:1). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=209,3 [M+1].

Стадия С: метил-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

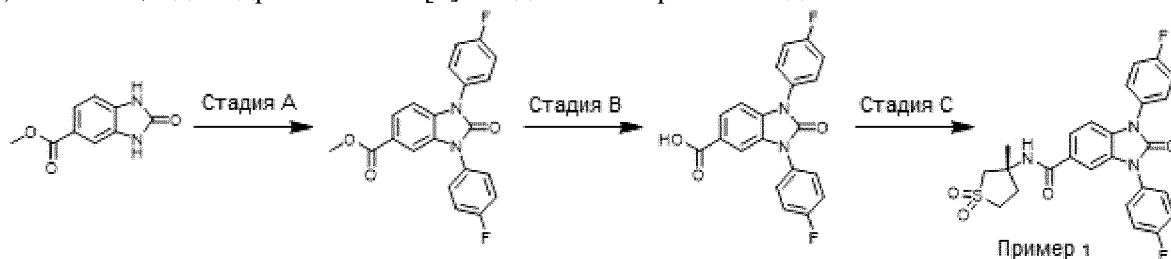
К перемешанному раствору метил-4-амино-3-(изопропиламино)-бензоата (3,9 г, 18,73 ммоль) в THF (50 мл) добавляли Et₃N (7,83 мл, 56,2 ммоль) и CDI (21,26 г, 131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере азота, а затем разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли водой. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут, а затем фильтровали и концентрировали осадок на фильтре в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10,09 (с, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 1H), 4,76 (гепт, J=7,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,0 Гц, 6H). LC/MS=235,2 [M+1].

ПРИМЕРЫ

Последующие экспериментальные методики детально описывают получение конкретных примеров согласно настоящему раскрытию. Примеры представлены

исключительно с иллюстративными целями и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

Пример 1: (R)-1,3-бис(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидропиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-1,3-бис(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К перемешанному раствору метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (470 мг, 2,446 ммоль) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (5133 мг, 36,7 ммоль) в DMF (20 мл) при 15°C добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (533 мг, 2,93 ммоль) и пиридин (2 мл, 2,446 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, а затем вливали в H_2O и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=381 [M+1].

Стадия В: 1,3-бис(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

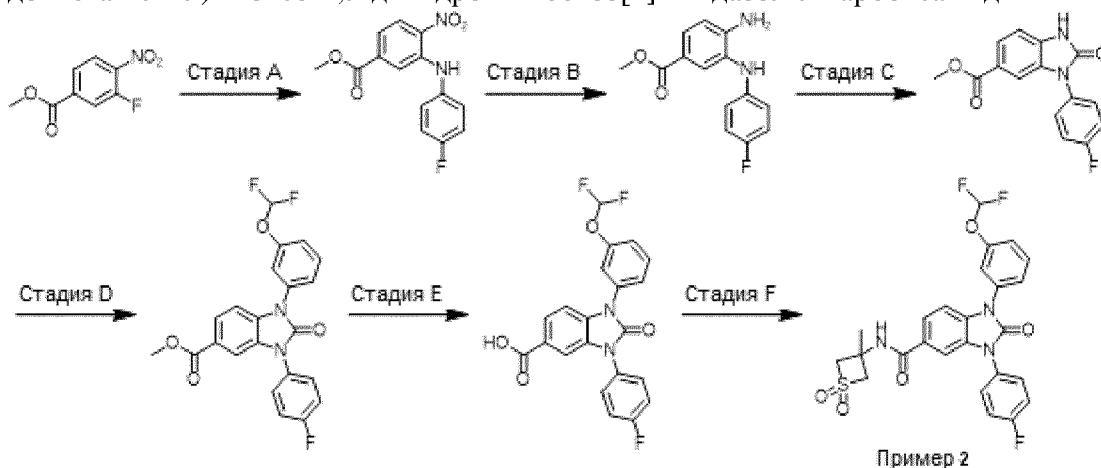
К перемешанному раствору метил-1,3-бис(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,158 ммоль) в MeOH (1 мл), THF (3 мл) и воде (1 мл) при 15°C добавляли гидрат гидроксида лития (10 мг, 0,238 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в H_2O , и добавляли 1N HCl для корректировки раствора до pH=4. Смесь экстрагировали DCM, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=367 [M+1].

Стадия С: (R)-1,3-бис(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидропиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К перемешанному раствору 1,3-бис(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,136 ммоль) и (R)-3-амино-3-метилтетрагидропиофен-1,1-диоксида (25 мг, 0,168 ммоль) в DMF (1,5 мл) при 15°C добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (53 мг, 0,410 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфат (V) (78 мг, 0,205 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали

при 15°C в течение 16 ч. Неочищенное вещество сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=498 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, м.д.) δ 8,31 (с, 1H), 7,68 (дт, J=5,0, 8,5 Гц, 5H), 7,51-7,41 (м, 5H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,27 (ушир. д, J=9,0 Гц, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,80-2,60 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,53 (с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=573 нМ

Пример 2: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-3-((4-фторфенил)амино)-4-нитробензоат

К перемешанному раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (4,8 г, 24,10 ммоль) в DMSO (150 мл) при 15°C добавляли 4-фторанилин (2,68 г, 24,10 ммоль) и DIEA (8,42 мл, 48,2 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь вливали в H₂O и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в этилацетате и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=291 [M+1].

Стадия В: метил-4-амино-3-((4-фторфенил)амино)бензоат

К раствору Pd-C (600 мг, 5,64 ммоль) в MeOH (150 мл) при 15°C добавляли метил-3-((4-фторфенил)амино)-4-нитробензоат (5,4 г, 18,60 ммоль). Смесь продували H₂ перемешивали при 15°C в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 16 ч, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=261 [M+1].

Стадия С: метил-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К перемешанному раствору метил-4-амино-3-((4-фторфенил)-амино)бензоата (2 г, 7,68 ммоль) в THF (80 мл) при 15°C добавляли CDI (4,98 г, 30,7 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в

гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 g). LC/MS=287 [M+1].

Стадия D: метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К перемешанному раствору метил-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (400 мг, 1,397 ммоль) и 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4 г, 14,81 ммоль) в DMF (20 мл) при 15°C добавляли Cu(OAc)₂ (305 мг, 1,677 ммоль) и пиридин (3 мл, 37,2 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 48 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг). LC/MS=429 [M+1].

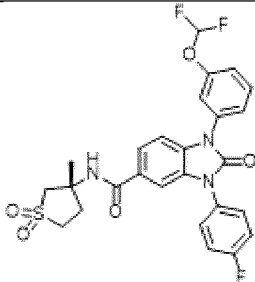
Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

К перемешанному раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,467 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) при 15°C добавляли гидрат гидроксида лития (78 мг, 1,868 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума и растворяли в H₂O. Добавляли HCl (1N в воде) до достижения смесью pH=4. Смесью экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=415 [M+1].

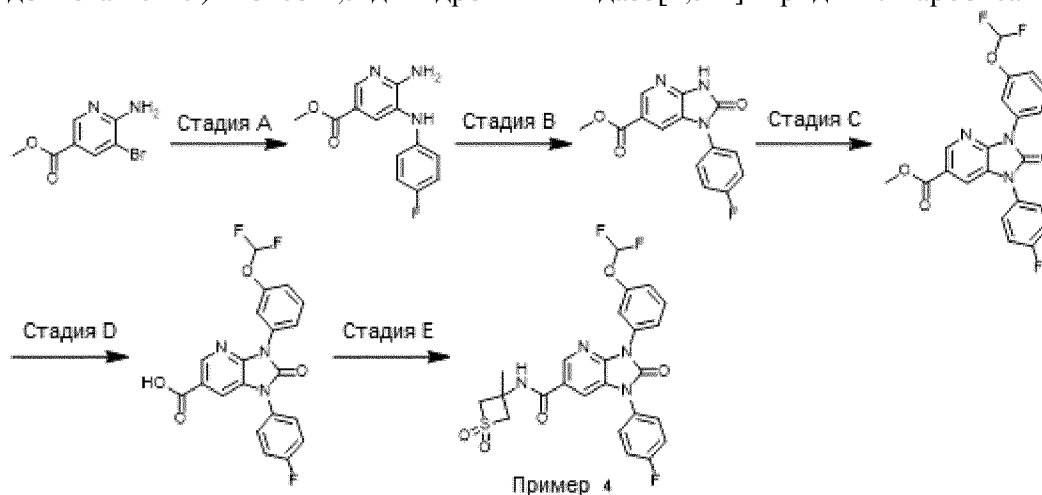
Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К перемешанному раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (35 мг, 0,084 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (64 мг, 0,168 ммоль) в DMF (1,5 мл) при 15°C добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,070 мл, 0,422 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, к смеси добавляли 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксид (14 мг, 0,104 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=532 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, м.д.) δ 7,60-7,53 (м, 4H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,40 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 6,76-6,49 (м, 1H), 4,62-4,50 (м, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 1,25 (ушир. д, J=3,5 Гц, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=1,8 нМ

С применением методик, сходных с описанными в Примере 2, с использованием соответствующего амина и (гетеро)арилгалогенида синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 человека (нМ)
3		(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	546	2,4

Пример 4: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия А: метил-6-амино-5-((4-фторфенил)амино)никотинат

К перемешанному раствору метил-6-амино-5-бромникотината (300 мг, 1,298 ммоль) в THF (8 мл) в перчаточной камере при 25°C добавляли 4-фторанилин (1443 мг, 12,98 ммоль), Cs₂CO₃ (1269 мг, 3,90 ммоль) и Brettphos Pd G3 (118 мг, 0,130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=262 [M+1].

Стадия В: метил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат

К перемешанному раствору метил-6-амино-5-((4-фторфенил)-амино)никотината (822 мг, 3,15 ммоль) в THF (30 мл) при 25°C добавляли CDI (2041 мг, 12,59 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=288 [M+1].

Стадия С: метил-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат

К перемешанному раствору метил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата (720 мг, 2,507 ммоль) и 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5416 мг, 20,05 ммоль) в DMF (15 мл) при 25°C добавляли Cu(OAc)₂ (683 мг, 3,76 ммоль) и пиридин (4,04 мл, 50,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч (открытой для воздуха через осушительный патрон), а затем вливали в H₂O и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=430 [M+1].

Стадия D: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

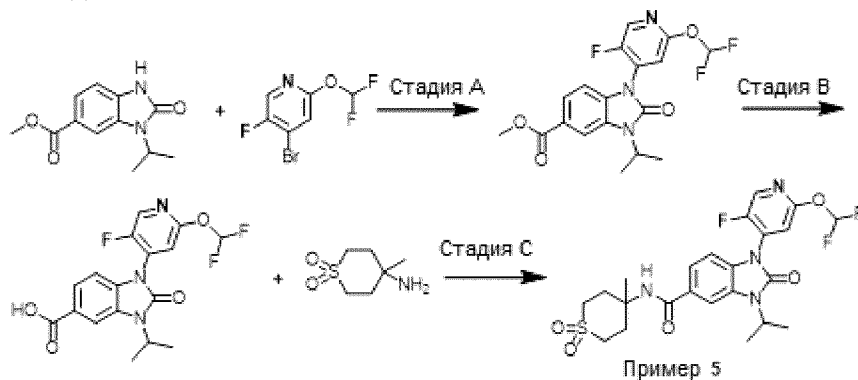
К перемешанному раствору метил-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, 0,233 ммоль) в THF (1 мл) при 25°C добавляли гидрат гидроксида лития (30 мг, 0,715 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума и растворяли в H₂O. К смеси добавляли HCl (1н в воде) до достижения pH=4. Затем смесь экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=416 [M+1].

Стадия E: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид

К перемешанному раствору 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (95 мг, 0,229 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (130 мг, 0,343 ммоль) в DMF (2 мл) при 25°C добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,114 мл, 0,686 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин, а затем добавляли 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксид (38 мг, 0,281 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Неочищенную смесь сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата. LC/MS=533 [M+1]. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ=8,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76-7,61 (м, 5H), 7,45-7,37

(м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,12-6,78 (м, 1H), 4,58 (д, J=14,6 Гц, 2H), 4,27-4,19 (м, 2H), 1,83 (с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=8,5 нМ

Пример 5: 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C во флакон емкостью 20 мл загружали 4-бром-2-(дифторметокси)-5-фторпиридин (279 мг, 1,15 ммоль), метил-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (150 мг, 0,640 ммоль), йодид меди (I) (122 мг, 0,640 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (182 мг, 1,28 ммоль), трикалийфосфат (408 мг, 1,92 ммоль) и 1,4-диоксан (6,4 мл) добавляли. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂, и перемешивали смесь при 100°C в течение 7 ч. Затем летучие вещества выпаривали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=396 [M+1].

Стадия В: 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

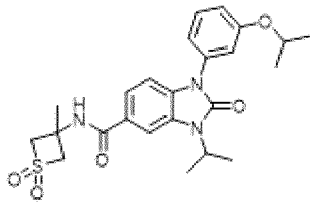
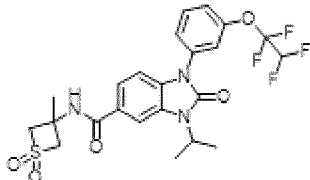
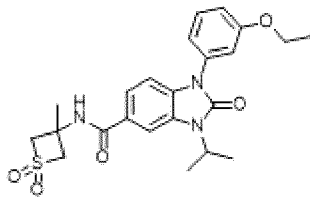
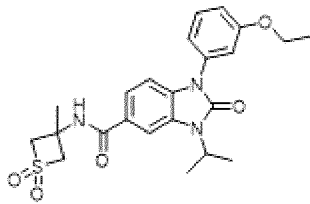
При 20°C к перемешанной смеси метил-1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (39 мг, 0,099 ммоль) в THF (0,4 мл) и MeOH (0,1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (33,1 мг, 0,789 ммоль) в воде (0,4 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли HCl (1н раствор в воде) (0,79 мл, 0,79 ммоль), и энергично перемешивали смесь. Летучие вещества выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=382 [M+1].

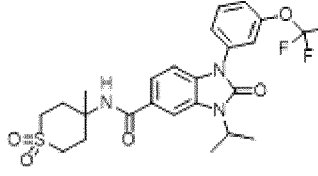
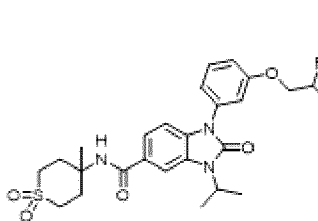
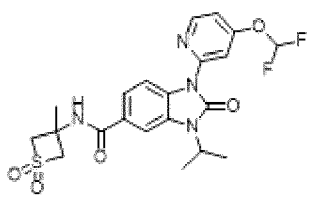
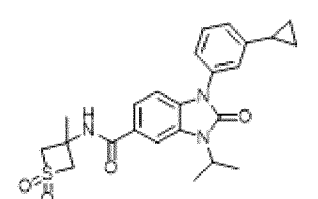
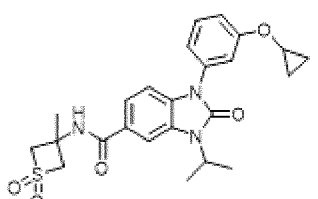
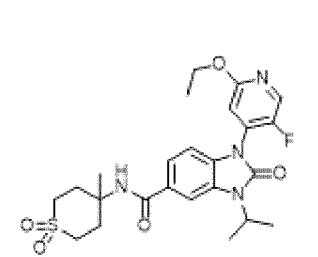
Стадия С: 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

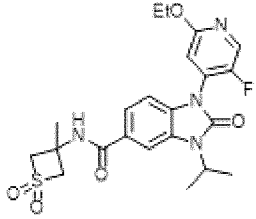
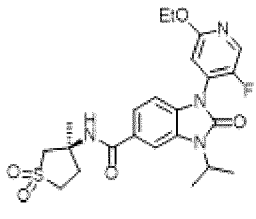
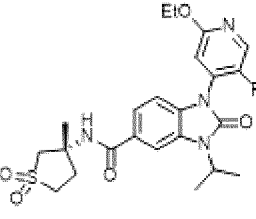
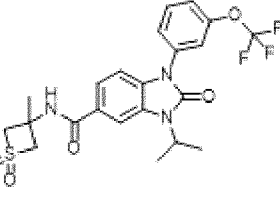
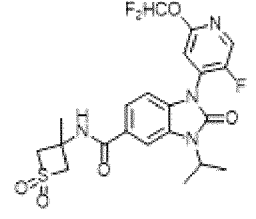
При 20°C к перемешанной смеси 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (19 мг, 0,050 ммоль) и HATU (37,9 мг, 0,100 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли DIPEA (44 мкл, 0,25 ммоль), а затем 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (12 мг, 0,075

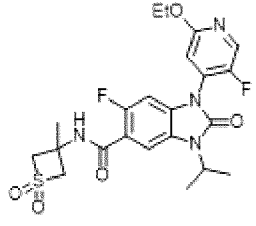
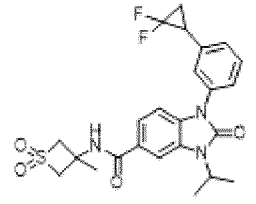
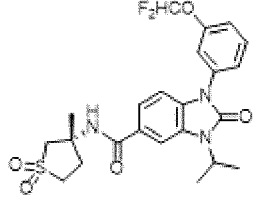
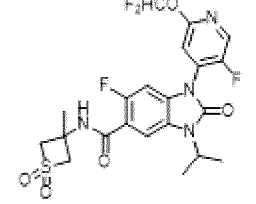
ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, а затем сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC (55-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (т, J=72,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 4,71 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 3,21-3,11 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,44 (с, 3H). LC/MS=527 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=34 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 5, с использованием соответствующего арилбромида и амина синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

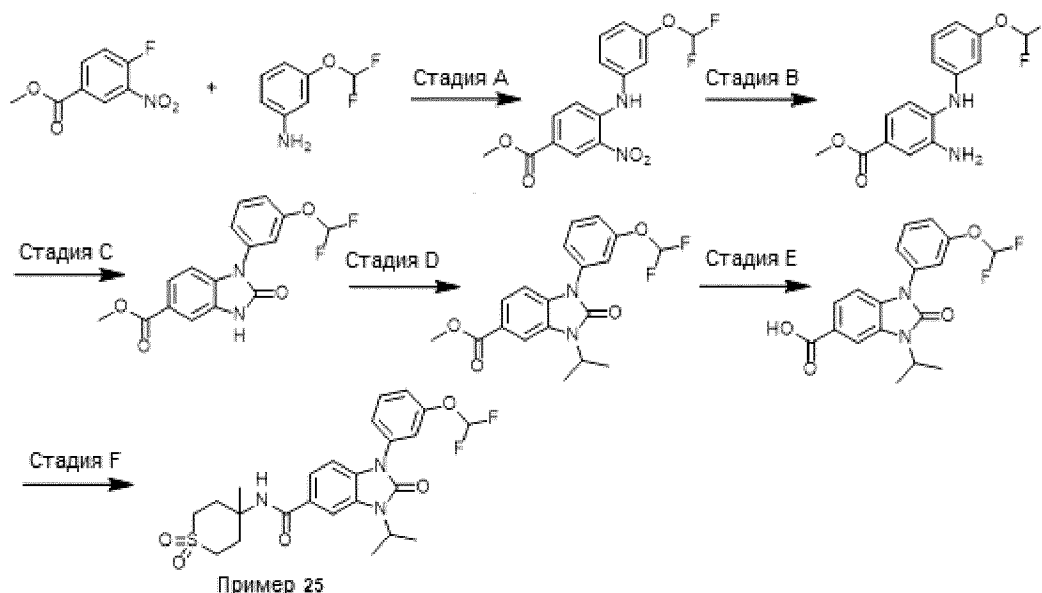
Пример	Структура	Название	LC/MS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 человека (нМ)
6		1-(3-изопропоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	473	88
7		3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил]бензимидазол-5-карбоксамид	531	16
8		1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	495	43
9		1-(3-этоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	459	4,3

10		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотетан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид	527	153
11		1-[3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотетан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	523	15
12		1-[4-(дифторметокси)-2-пиридил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксотетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	481	122
13		1-(3-циклопропилфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксотетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	455	17
14		1-[3-(циклопропокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксотетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	471	15
15		1-(2-этоксифторпирин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	505	6,7

16		1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	477	32
17		(S)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	491	122
18		(R)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	491	28
19		3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)-фенил]бензимидазол-5-карбоксамид	498	100
20		1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	499	76

21		1-(2-этоксипиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	495	31
22		1-(3-(2,2-дифторциклопропил)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	490	66
23		(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	494	63
24		1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	517	66

Пример 25: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-3-нитробензоат

К перемешанному раствору метил-4-фтор-3-нитробензоата (7,0 г, 35,2 ммоль) в DMSO (176 мл) при к.т. добавляли 3-(дифторметокси)анилин (4,34 мл, 35,2 ммоль) и DIPEA (12,28 мл, 70,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду, полученное твердое вещество собирали путем вакуумного фильтрования и растворяли в этилацетате. Водную фракцию экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=339 [M+1].

Стадия В: метил-3-амино-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-бензоат

При к.т. к перемешанной смеси метил-4-((3-(дифторметокси)-фенил)амино)-3-нитробензоата (10,8 г, 31,9 ммоль) в метаноле (106 мл), THF (53,2 мл) и насыщенного водного хлорида аммония (53,2 мл) добавляли цинк (10,44 г, 160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при к.т., затем фильтровали через Celite. Celite промывали метанолом. Смесь концентрировали, добавляли EtOAc, и разделяли водный слой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=309 [M+1].

Стадия С: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При к.т. метил-3-амино-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-бензоат (5,90 г, 19,14 ммоль) растворяли в THF (191 мл). Добавляли CDI (15,52 г, 96 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и EtOAc, слои разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления.

Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=335 [M+1].

Стадия D: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При к.т. метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (0,93 г, 2,78 ммоль) растворяли в DMF (27,8 мл), и добавляли карбонат цезия (2,72 г, 8,35 ммоль). Добавляли 2-йодпропан (0,833 мл, 8,35 ммоль), смесь перемешивали в атмосфере азота, нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Добавляли воду и этилацетат, слои разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=377 [M+1].

Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

К перемешанному раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (937 мг, 2,490 ммоль) в THF (4,15 мл) и метаноле (4,15 мл) при к.т. добавляли раствор гидроксида лития (298 мг, 12,45 ммоль) в воде (4,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т., а затем подкисляли реакцию смесь до pH=1 добавлением 1н водного HCl. Добавляли EtOAc, и разделяли слои. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=363 [M+1].

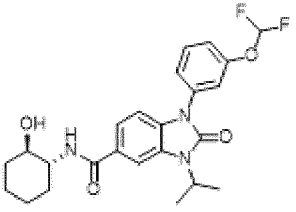
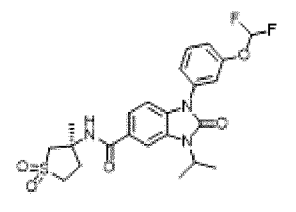
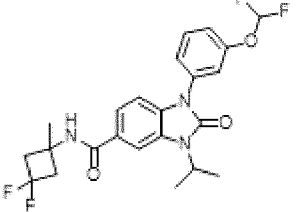
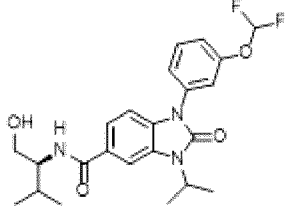
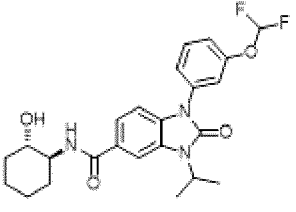
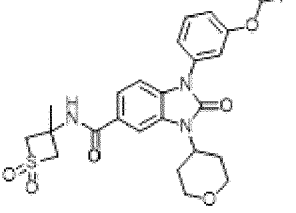
Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

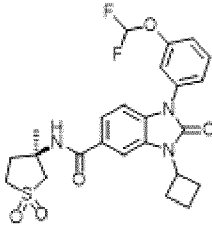
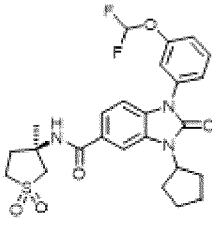
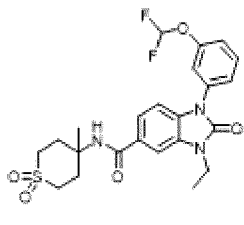
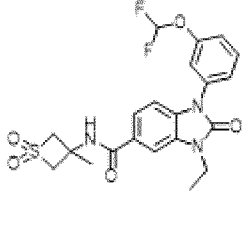
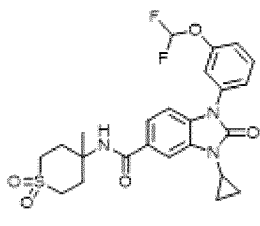
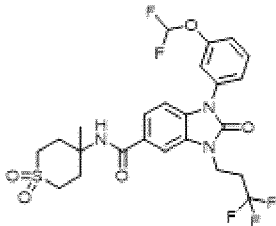
При к.т. к перемешанному раствору 1-(3-(дифторметокси)-фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (36 мг, 0,099 ммоль), NATU (41,6 мг, 0,109 ммоль) и 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида (17,84 мг, 0,109 ммоль) в DMF (0,994 мл) добавляли DIPEA (0,052 мл, 0,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. На следующее утро, согласно данным LCMS реакция была завершена, и DMF выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-30% ацетон в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,82 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,36 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (т, J=73,6 Гц, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H),

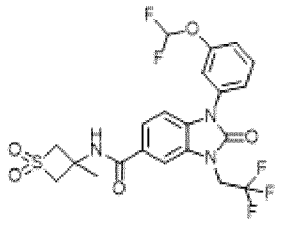
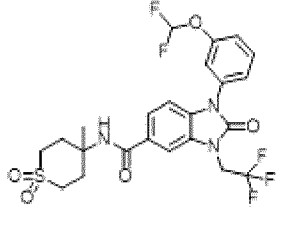
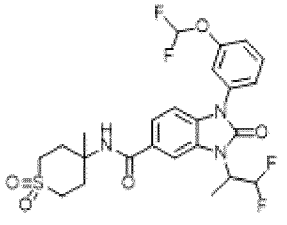
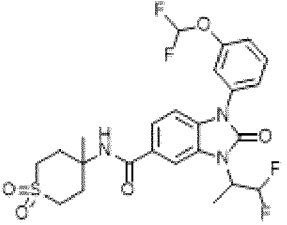
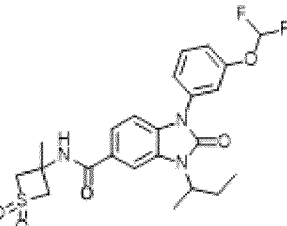
3,02 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,91 (д, J=14,7 Гц, 2H), 2,25-2,14 (м, 2H), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,55 (с, 3H). LC/MS=508 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=23nM.

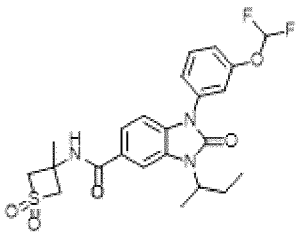
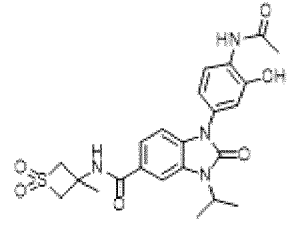
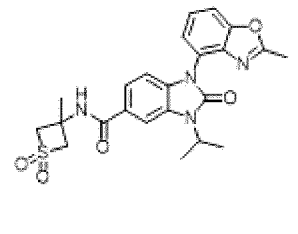
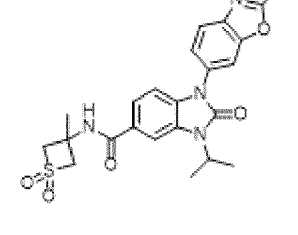
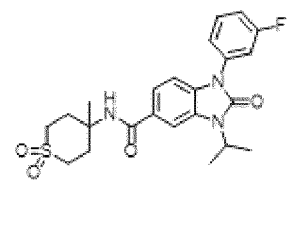
С применением методик, сходных с описанными в Примере 25, с использованием соответствующих реагентов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

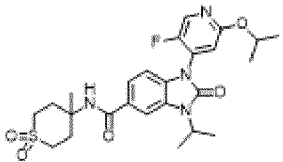
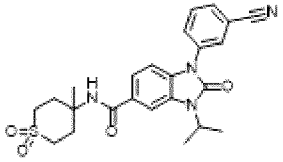
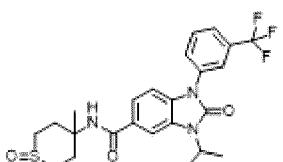
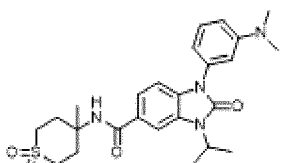
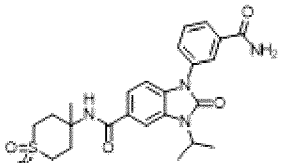
Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	DGAT 2 IC ₅₀ (нМ)
26		1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	481	54
27		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(2-гидрокси-1,2-диметилпропил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	448	>10000
28		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	446	779
29		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,4S)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	462	1256
30		N-[(1S,2R)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	496	31

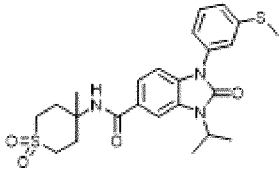
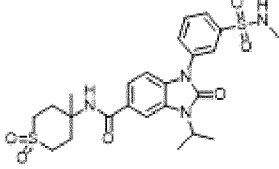
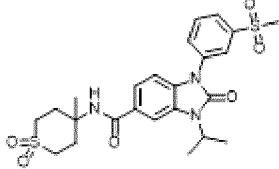
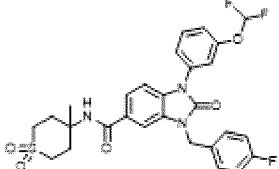
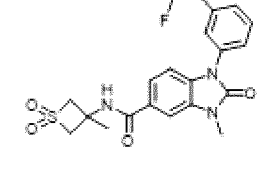
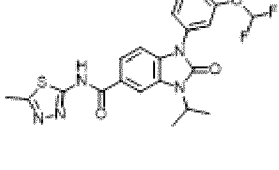
31		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	460	106
32		1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	494	96
33		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	466	182
34		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	448	62
35		1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	460	71
36		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	522	19,4

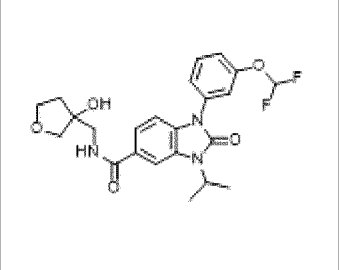
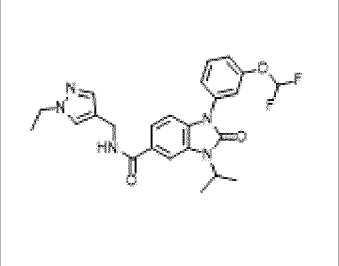
37		(R)-3-циклобутил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	506	64
38		(R)-3-циклопентил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	520	24
39		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	494	109
40		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	466	194
41		3-циклопропил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	506	211,4
42		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(3,3,3-трифторпропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	562	404,9

43		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	520	202
44		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	548	87
45a		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке AD-H, 15% EtOH/CO ₂)	544	12
45b		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке AD-H, 15% EtOH/CO ₂)	544	101
46a		3-(втор-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке IC-H, 40%/60% этанол/CO ₂)	494	81

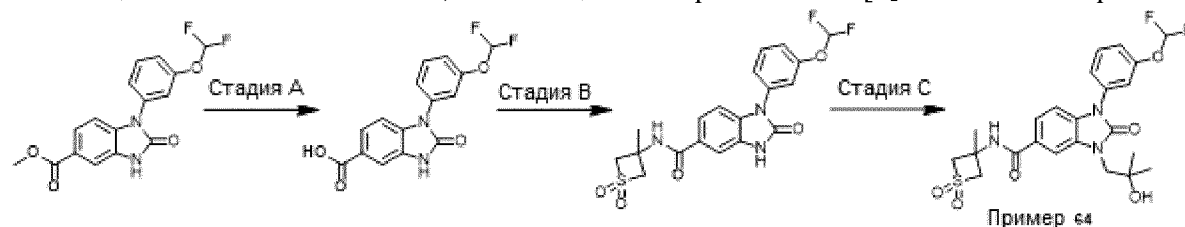
46b		<p>3-(<i>втор</i>-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке IC-H, 40%/60% этанол/CO₂)</p>	494	92
47		<p>1-(4-ацетиамидо-3-гидроксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	487	>10000
48		<p>3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	469	>10000
49		<p>3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	469	>10000
50		<p>1-(3-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>	460	>9990

51		1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	519	251
52		1-(3-цианофенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	467	>9990
53		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	510	1834
54		1-(3-(диметиламино)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	485	1324
55		1-(3-карбамоилфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	485	>9990

56		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилтио)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	488	367
57		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-метилсульфамоил)-фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	535	>9990
58		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	520	>9990
59		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторбензил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	574	38
60		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	452	1086
61		1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	460	>9990

62		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	462	>9990
63		1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	470	>9990

Пример 64: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

К перемешанному раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (211 мг, 0,631 ммоль) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (2 мл) при 25°C добавляли гидрат гидроксида лития (79 мг, 1,894 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в H₂O, и добавляли к смеси HCl (1н в воде) до достижения pH=4. Затем смесь экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=321 [M+1].

Стадия В: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

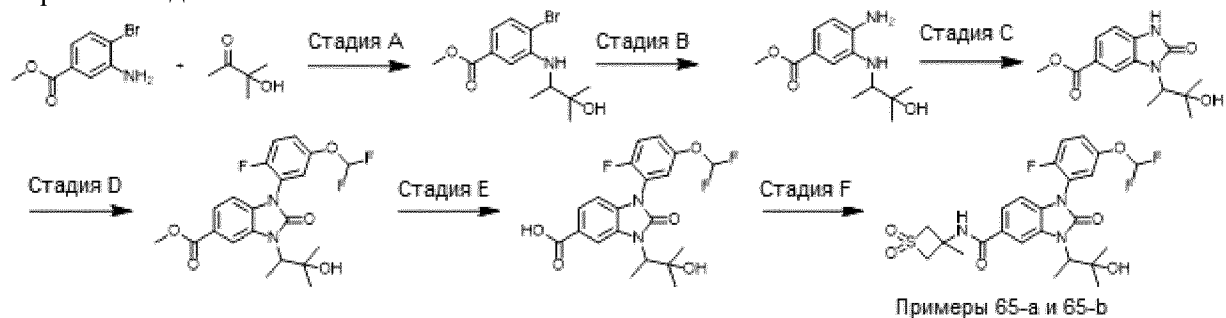
К перемешанному раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (179 мг, 0,559 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфата (V) (319 мг, 0,838 ммоль) в DMF (5 мл) при 25°C добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,278 мл, 1,677 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин, и добавляли 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксид (83 мг, 0,615 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь сразу очищали методом масс-

синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=438 [M+1].

Стадия С: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

В колбу загружали 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (39 мг, 0,089 ммоль), 1-хлор-2-метилпропан-2-ол (48,4 мг, 0,446 ммоль) и карбонат цезия (87 мг, 0,267 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь барботировали струей N₂ в течение 2 мин, а затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Неочищенную смесь сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=510 [M+1]. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 7,90 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-6,79 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,27 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,37 (с, 6H). IC₅₀ DGAT2 человека=35,6 нМ

Пример 65: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-4-бром-3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)бензоат

К смеси метил-3-амино-4-бромбензоата (1 г, 4,35 ммоль) в DMF (15 мл) при 20°C добавляли 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (0,666 г, 6,52 ммоль). Полученную смесь вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды), а затем при 0°C в атмосфере N₂ добавляли TMCS (1,161 мл, 13,04 ммоль) и цианборгидрид натрия (0,410 г, 6,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20°C в течение 1 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=316 [M+1].

Стадия В: метил-4-амино-3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)бензоат

В пробирку емкостью 8 мл в перчаточной камере при 20°C загружали метил-4-бром-3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-бензоат (300 мг, 0,949 ммоль), гидрат аммония (66,5 мг, 1,898 ммоль), K₃PO₄ (242 мг, 1,139 ммоль), ВРРО (37,2 мг, 0,095 ммоль), йодид меди (I) (18,07 мг, 0,095 ммоль) и DMSO (4 мл). Затем реакционную смесь

герметизировали и перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=253 [M+1].

Стадия С: метил-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

Смесь метил-4-амино-3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)бензоата (110 мг, 0,436 ммоль) и ди(1H-имидазол-1-ил)метанона (353 мг, 2,180 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=279 [M+1].

Стадия D: метил-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К смеси 2-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (279 мг, 0,970 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли пиридин (0,521 мл, 6,47 ммоль), метил-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (90 мг, 0,323 ммоль), ацетат меди (II) (70,5 мг, 0,388 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч открытой для воздуха через осушительный патрон. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=439 [M+1].

Стадия E: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

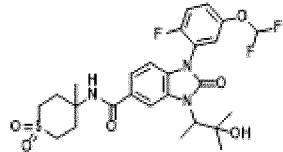
К раствору метил-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (90 мг, 0,205 ммоль) в MeOH (3 мл)/воде (1,00 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (17,23 мг, 0,411 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Концентрированную смесь растворяли в H₂O. К смеси добавляли HCl (1N в воде) до достижения pH=4. Затем смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=425[M+1].

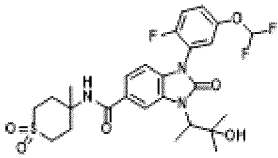
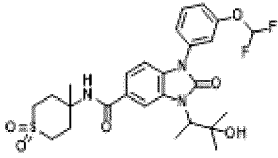
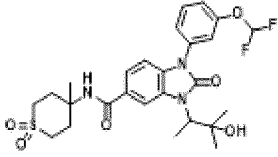
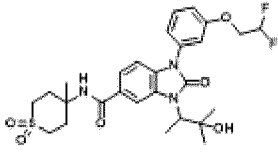
Стадия F: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

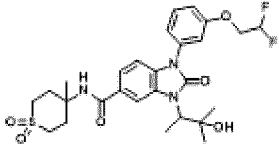
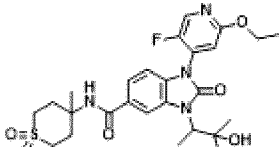
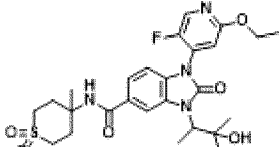
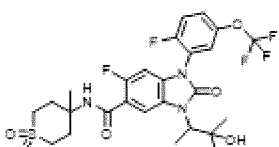
В пробирку емкостью 8 мл при 25°C загружали 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (60 мг, 0,141 ммоль), DIEA (0,074 мл, 0,424 ммоль), HATU (81 мг, 0,212 ммоль), 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксид (28,7 мг, 0,212 ммоль) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=542 [M+1].

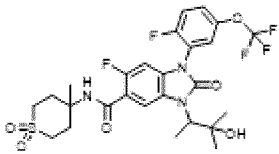
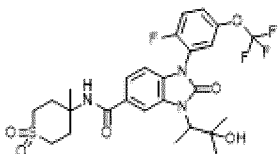
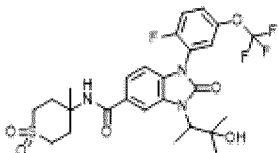
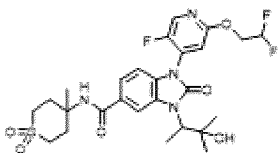
Смесь двух стереоизомеров очищали методом хиральной SFC (колонка IC-H, 40%/60% этанол/CO₂). Пример 65a (элюируемый быстрее): LC/MS=542 [M+1]. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,99 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. д, J=7,48 Гц, 1H), 7,21-7,45 (м, 3H), 6,58-7,03 (м, 2H), 4,43-4,56 (м, 3H), 4,13 (ушир. д, J=14,95 Гц, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,58 (ушир. д, J=7,02 Гц, 3H), 1,25-1,35 (м, 3H), 1,00-1,21 (м, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=53 нМ. Пример 65b (элюируемый медленнее): LC/MS=542 [M+1]. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,96 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. д, J=7,48 Гц, 1H), 7,23-7,45 (м, 3H), 6,59-6,98 (м, 2H), 4,46-4,54 (м, 3H), 4,13 (ушир. д, J=14,80 Гц, 2H), 1,67-1,82 (м, 3H), 1,58 (ушир. д, J=7,17 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,13 (ушир. с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=0,7 нМ.

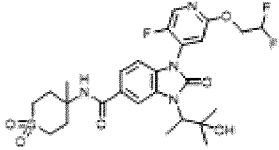
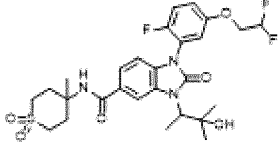
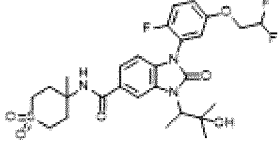
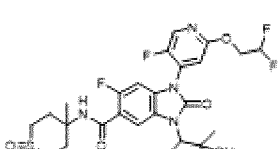
С применением методик, сходных с описанными в Примере 65 с использованием соответствующих аминов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

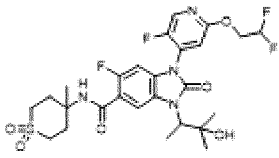
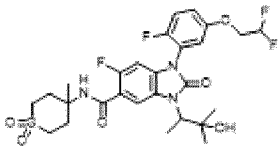
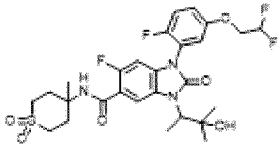
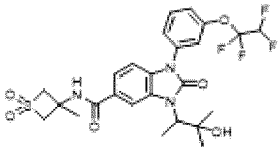
Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	DGA T2 IC ₅₀ (нМ)
66a		1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO ₂)	570	1,1

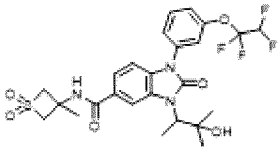
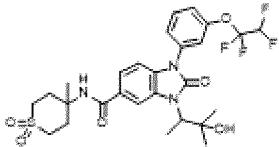
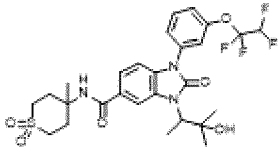
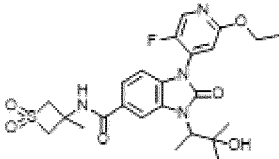
66b		<p>1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	570	16,9
67a		<p>1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak IC-3, 40% iPrOH/CO₂)</p>	552	1,6
67b		<p>1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak IC-3, 40% iPrOH/CO₂)</p>	552	211
68a		<p>1-(3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak IC-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	566	4,1

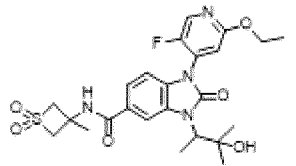
68b		<p>1-(3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak IC-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	566	1,8
69a		<p>1-(2-этоксифторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	549	9,7
69b		<p>1-(2-этоксифторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	549	3,9
70a		<p>6-фтор-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	606	1,0

70b		<p>6-фтор-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> <p>(элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	606	30,4
71a		<p>1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> <p>(элюируемый медленнее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	588	71
71b		<p>1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> <p>(элюируемый быстрее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	588	5,4
72a		<p>1-(2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> <p>(элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak IG-3, 5-40% MeOH/CO₂)</p>	585	6,4

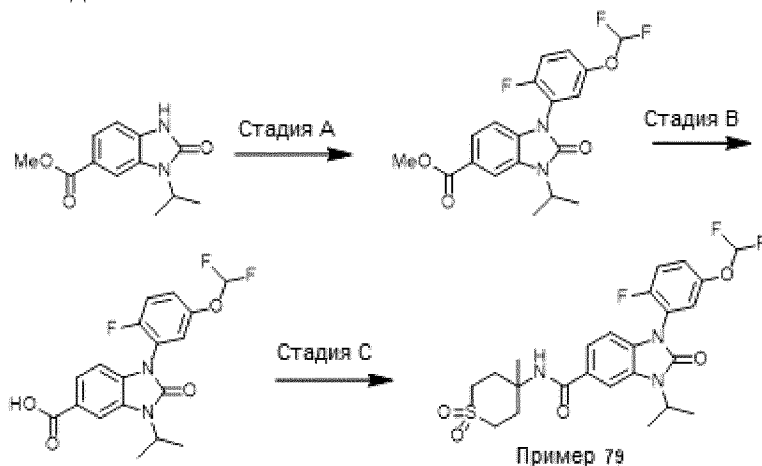
72b		<p>1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak IG-3, 5% MeOH/CO₂)</p>	585	6,6
73a		<p>1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak IG-3, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	584	2,6
73b		<p>1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak IG-3, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	584	3,3
74a		<p>1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	603	6,1

74b		<p>1-(2-(2,2-дифторэтоксн)-5-фторпнрндрн-4-нл)-6-фтор-3-(3-гндроксн-3-метнлбутан-2-нл)-N-(4-метнл-1,1-днкснотетрагндрн-2H-тнопнран-4-нл)-2-оксн-2,3-днгндрн-1H-бензо[d]нмндрозл-5-карбоксамндр</p> <p>(элнурнруемнй медленнее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	603	6,5
75a		<p>1-(5-(2,2-днфторэтоксн)-2-фторфеннл)-6-фтор-3-(3-гндроксн-3-метнлбутан-2-нл)-N-(4-метнл-1,1-днкснотетрагндрн-2H-тнопнран-4-нл)-2-оксн-2,3-днгндрн-1H-бензо[d]нмндрозл-5-карбоксамндр</p> <p>(элнурнруемнй бнстрее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	602	1,5
75b		<p>1-(5-(2,2-днфторэтоксн)-2-фторфеннл)-6-фтор-3-(3-гндроксн-3-метнлбутан-2-нл)-N-(4-метнл-1,1-днкснотетрагндрн-2H-тнопнран-4-нл)-2-оксн-2,3-днгндрн-1H-бензо[d]нмндрозл-5-карбоксамндр</p> <p>(элнурнруемнй медленнее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	602	2,4
76a		<p>3-(3-гндроксн-3-метнлбутан-2-нл)-N-(3-метнл-1,1-днкснотнетан-3-нл)-2-оксн-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтоксн)феннл)-2,3-днгндрн-1H-бензо[d]нмндрозл-5-карбоксамндр</p> <p>(элнурнруемнй бнстрее на колонке Chiral Pak AD-3, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	574	80

76b		<p>3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	574	7,9
77a		<p>3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	602	5,6
77b		<p>3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Cellulose 2, 5-40% EtOH/CO₂)</p>	602	9,8
78a		<p>1-(2-этоксипиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый быстрее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO₂)</p>	521	123

78b		1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (элюируемый медленнее на колонке Chiral Pak AD-3, 40% EtOH/CO ₂)	521	13
-----	---	---	-----	----

Пример 79: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси 2-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,15 г, 7,47 ммоль), метил-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,700 г, 2,99 ммоль) и диацетоксимеди (1,09 г, 5,98 ммоль) в DCE (14,9 мл) добавляли триэтиламин (1,67 мл, 12,0 ммоль), и перемешивали смесь при 95°C в течение 32 ч. Затем летучие вещества выпаривали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=395 [M+1].

Стадия В: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

При 20°C к перемешанной смеси метил-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (990 мг, 2,51 ммоль) в THF (5,71 мл) и MeOH (1,14 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (316 мг, 7,53 ммоль) в воде (5,71 мл), и энергично перемешивали смесь при 50°C в течение 5 ч. Затем смесь нейтрализовали до pH 7 добавлением HCl (водный, 12н) (628 мкл, 7,53 ммоль), летучие вещества выпаривали, и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=381 [M+1].

Стадия С: 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

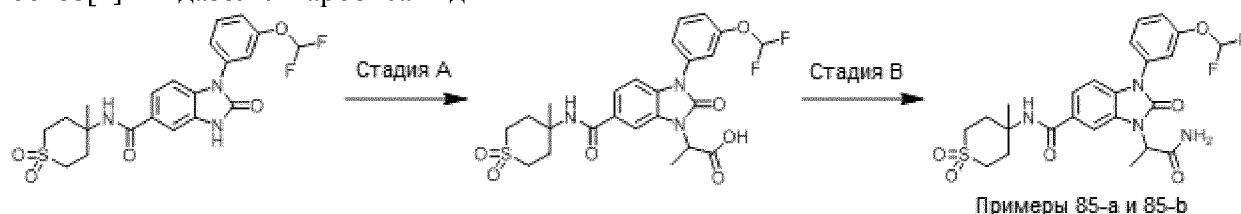
При 20°C к перемешанной смеси 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (690 мг, 1,81 ммоль) и НАТУ (1,00 г, 2,63 ммоль) в DMF (5,00 мл) и этилацетате (3,00 мл) добавляли 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорид (600 мг, 3,00 ммоль), а затем DIPEA (0,951 мл, 5,44 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем распределяли между EtOAc и LiOH (водный, 10 масс.%). Органический слой разделяли, промывали LiOH (водный, 10 масс.%), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,62 (т, J=9,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=6,0, 3,0 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,30 (т, J=73,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,71 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 3,17 (т, J=13,2 Гц, 2H), 3,06 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,81 (д, J=14,5 Гц, 2H), 2,02 (т, J=12,9 Гц, 2H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,44 (с, 3H). LC/MS=526 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=2,1 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 79, с использованием соответствующего амина и (гетеро)арилгалогенида синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS S [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 человека (нМ)
80		1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	498	7,7
81		(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	512	6,3

82		(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидро-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	512	5,7
83		1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	481	150
84		1-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	455	71

Пример 85: 3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



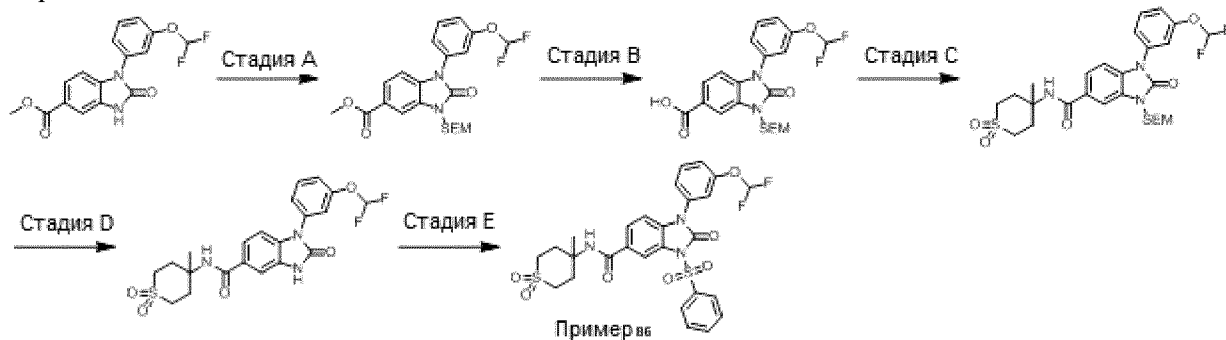
Стадия А: 2-(3-(3-(дифторметокси)фенил)-6-((4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)карбамоил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропановая кислота

К смеси 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (160 мг, 0,344 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли гидрид натрия (20,62 мг, 0,516 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли этил-2-бромпропанат (93 мг, 0,516 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Методом LCMS обнаруживали, что образовался целевой продукт. Смесь вливали в NH₄Cl, а затем экстрагировали смесь DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=538 [M+1].

Стадия В: 3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К раствору 2-(3-(3-(дифторметокси)фенил)-6-((4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)карбамоил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,372 ммоль), DIEA (0,195 мл, 1,116 ммоль), HATU (212 мг, 0,558 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NH₄Cl (25 мг, 0,467 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали смесь DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=537 [M+1]. Смесь двух стереоизомеров 3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг) очищали методом хиральной SFC (колонка IC-H, 40%/60% этанол/CO₂). Изомер примера 85a (элюируемый быстрее): LC/MS=537 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,70 (д, J=1,43 Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,41 (т, J=2,03 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=2,09, 8,29 Гц, 1H), 6,75-7,18 (м, 2H), 5,28 (q, J=7,27 Гц, 1H), 3,19-3,28 (м, 2H), 2,99-3,02 (м, 2H), 2,84-2,93 (м, 2H), 2,14-2,23 (м, 2H), 1,79 (д, J=7,39 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=551 нМ. Изомер Примера 85b (элюируемый медленнее): LC/MS=537 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,70 (д, J=1,43 Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,99 Гц, 1H), 7,41 (т, J=1,97 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=2,09, 8,29 Гц, 1H), 6,75-7,18 (м, 2H), 5,28 (q, J=7,39 Гц, 1H), 3,19-3,28 (м, 2H), 2,99-3,02 (м, 2H), 2,84-2,94 (м, 2H), 2,15-2,24 (м, 2H), 1,79 (д, J=7,39 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=1752 нМ.

Пример 86: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,496 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в

атмосфере N₂ добавляли NaN (90 мг, 2,244 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (374 мг, 2,244 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь вливали в NH₄Cl, а затем экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=465 [M+1].

Стадия В: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота
 К раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (590 мг, 1,270 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (107 мг, 2,54 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и растворяли в H₂O. К смеси добавляли HCl (1н в воде) до достижения pH=4. Затем смесь экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=451 [M+1].

Стадия С: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид
 К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1,110 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (430 мг, 3,33 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (633 мг, 1,665 ммоль) и 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорид (266 мг, 1,332 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=596 [M+1].

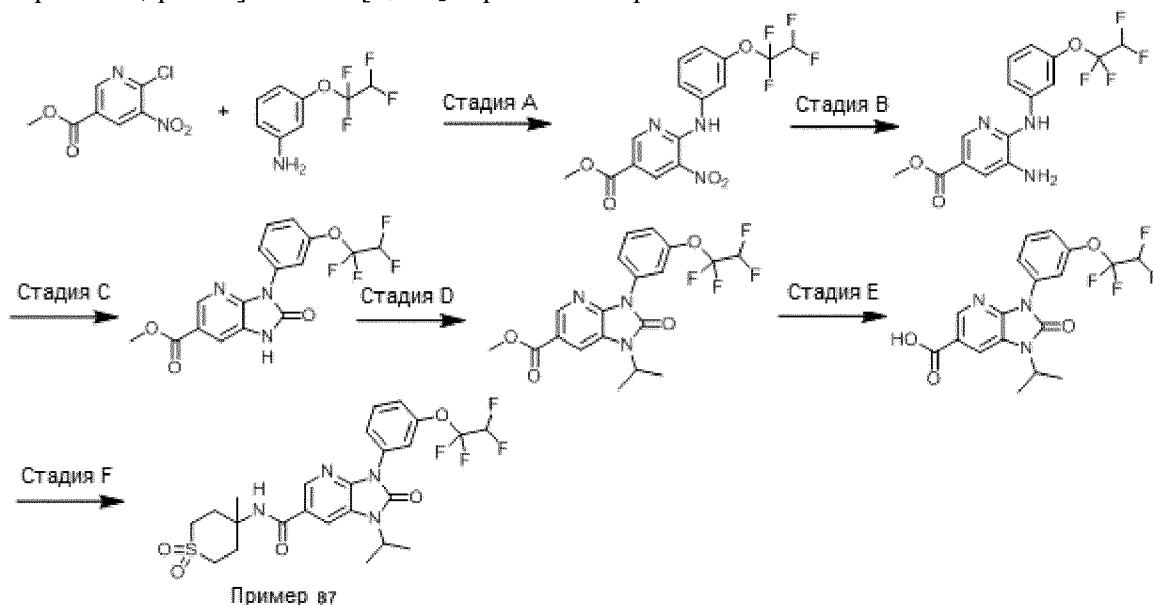
Стадия D: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид
 К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-

бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (790 мг, 1,326 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBAF (4 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=466 [M+1].

Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К смеси 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (70 мг, 0,150 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли гидрид натрия (10 мг, 0,250 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли бензолсульфонилхлорид (54 мг, 0,306 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Методом LCMS обнаруживали, что целевой продукт образовался. Смесь вливали в NH₄Cl, а затем экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% NH₄HCO₃ в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=606 [M+1]. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=1,53 Гц, 1H), 8,17-8,21 (м, 2H), 7,73-7,79 (м, 2H), 7,58-7,67 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 3H), 6,76-7,09 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 2H), 3,02-3,05 (м, 2H), 2,89-2,92 (м, 2H), 2,18-2,25 (м, 2H), 1,56 (с, 3H). IC50 DGAT2 человека=>9990 нМ.

Пример 87: 1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиап-4-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия А: метил-5-нитро-6-((3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)амино)никотинат

При к.т. метил-6-хлор-5-нитроникотинат (0,206 г, 0,95 ммоль) растворяли в диоксане (4,75 мл), и добавляли 3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)анилин (0,209 г, 1,00 ммоль) и DIPEA (0,199 мл, 1,140 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., и удаляли диоксан в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=390 [M+1].

Стадия В: метил-5-амино-6-((3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)амино)никотинат

При к.т. метил-5-нитро-6-((3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)амино)никотинат (370 мг, 0,951 ммоль) растворяли в THF (3,80 мл), метаноле (1,901 мл) и насыщенном водном хлориде аммония (3,80 мл). Добавляли цинк (311 мг, 4,75 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и выпаривали THF и метанол в условиях пониженного давления. Добавляли EtOAc и воду, и слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=360 [M+1].

Стадия С: метил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат

При к.т. метил-5-амино-6-((3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)амино)никотинат (341 мг, 0,95 ммоль) растворяли в THF (9,50 мл), и добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (462 мг, 2,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. На следующее утро добавляли воду, и удаляли THF в условиях пониженного давления. Добавляли этилацетат, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали трижды этилацетатом, и промывали объединенные органические слои солевым раствором. Органическую фракцию затем сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах), а затем объединенные фракции поглощали EtOAc и промывали 1н HCl и солевым раствором, а затем сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=386 [M+1].

Стадия D: метил-1-изопропил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат

При к.т. метил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат (187,5 мг, 0,487 ммоль) и карбонат цезия (634 мг, 1,947 ммоль) суспендировали в DMF (2,433 мл). Добавляли 2-йод пропан (0,097 мл, 0,973 ммоль), реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., и добавляли воду, а затем EtOAc. Слои разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной

флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=428 [M+1].

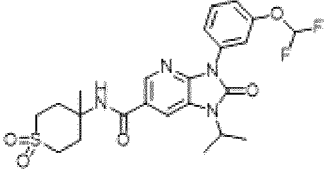
Стадия E: 1-изопропил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

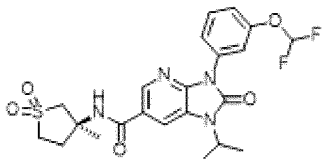
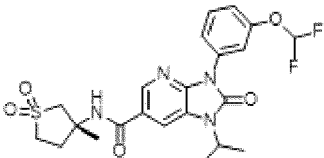
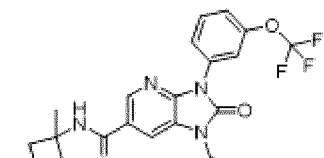
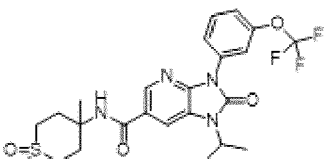
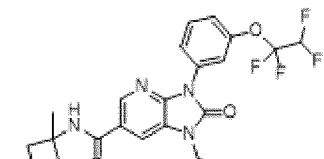
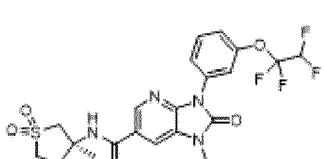
При к.т. метил-1-изопропил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат (144 мг, 0,337 ммоль) растворяли в THF (1,444 мл) и метаноле (0,481 мл). Добавляли раствор гидроксида лития (40,3 мг, 1,685 ммоль) в воде (1,444 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. На следующее утро добавляли 1n водный HCl до pH=0. Добавляли этилацетат и воду, слои разделяли, и трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=414 [M+1].

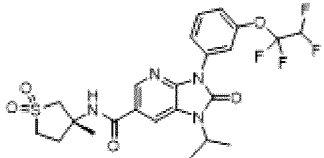
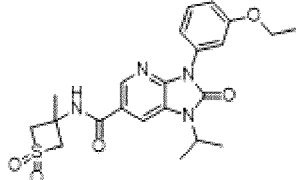
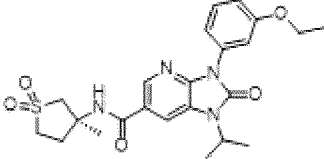
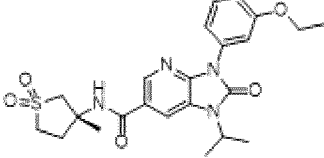
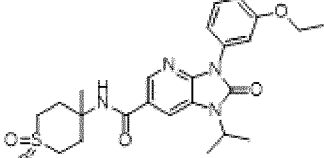
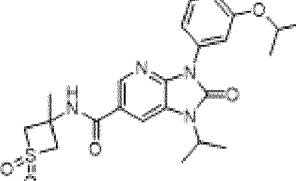
Стадия F: 1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид

При к.т. 1-изопропил-2-оксо-3-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновую кислоту (31,1 мг, 0,075 ммоль), 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (13,5 мг, 0,083 ммоль) и HATU (31,5 мг, 0,083 ммоль) растворяли в DMF (0,75 мл). Добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,226 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Неочищенный остаток очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,36 (т, J=52,6 Гц, 2H), 4,84-4,75 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,08-2,99 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,63 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,55 (с, 3H). LC/MS=559 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=20 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 87, с использованием соответствующих реагентов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

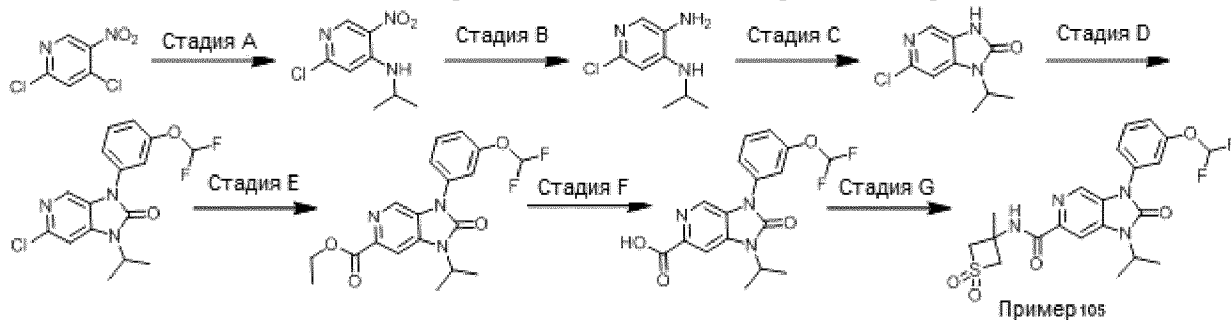
Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT 2 (нМ)
88		3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиаан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	510	62

89		3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	495	288
90		3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	495	193
91		1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)-фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	499	355
92		1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	527	236
93		1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	531	24
94		1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	545	108

95		1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксопиридин-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	545	23
96		3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	459	93
97		3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксопиридин-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	473	154
98		3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксопиридин-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	473	102
99		3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксопиридин-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	487	52
100		3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид	473	692

101		3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотетан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	501	506
102		3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	499	148
103		3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотетан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	528	74
104		3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	481	94

Пример 105: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-карбоксамид



Стадия А: 2-хлор-N-изопропил-5-нитропиридин-4-амин

К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиридина (300 мг, 1,555 ммоль) в THF (6 мл) добавляли пропан-2-амин (110 мг, 1,865 ммоль) и Et₃N (0,433 мл, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума.

Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=216 [M+1].

Стадия В: 6-хлор-N-изопропилпиридин-3,4-диамин

К раствору 2-хлор-N-изопропил-5-нитропиридин-4-амин (300 мг, 1,391 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли железо (194 мг, 3,48 ммоль) и хлорид аммония (0,186 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 13 ч, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=186 [M+1].

Стадия С: 6-хлор-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-он

К раствору 6-хлор-N-изопропилпиридин-3,4-диамина (200 мг, 1,077 ммоль) в THF (5 мл) добавляли Et₃N (0,450 мл, 3,23 ммоль) и CDI (873 мг, 5,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере подаваемого из баллона N₂, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=212 [M+1].

Стадия D: 6-хлор-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-он

К раствору 6-хлор-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (190 мг, 0,898 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1212 мг, 4,49 ммоль), пиридин (1,452 мл, 17,95 ммоль), 4Å молекулярные сита (200 мг) и Cu(OAc)₂ (326 мг, 1,795 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч, открытой для воздуха через осушительный патрон, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=354 [M+1].

Стадия E: этил-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат

К раствору 6-хлор-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (300 мг, 0,848 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ацетат калия (0,159 мл, 2,54 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (124 мг, 0,170 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере подаваемого из баллона CO, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=392 [M+1].

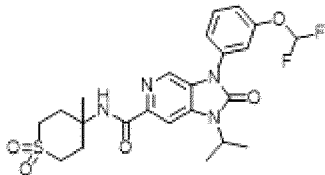
Стадия F: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота

К раствору этил-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (217 мг, 0,554 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (0,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (46,5 мг, 1,109 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума и растворяли в H₂O. К смеси добавляли HCl (1н в воде) до достижения pH=4. Смесь экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=364 [M+1].

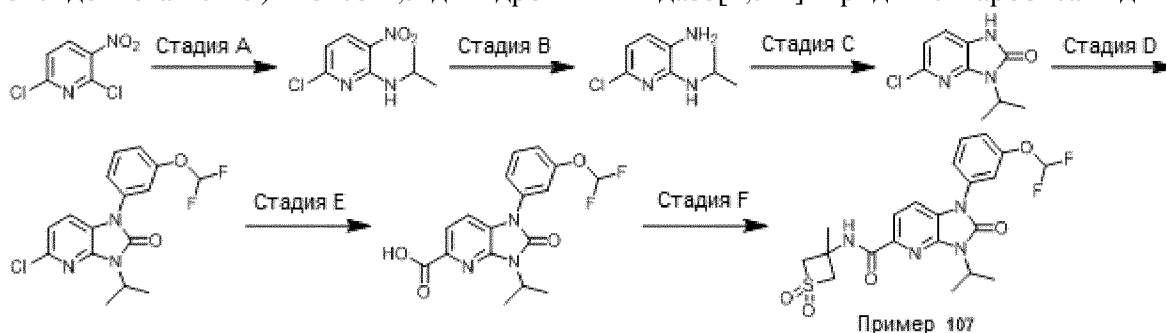
Стадия G: 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксамид

К раствору 3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 0,083 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,072 мл, 0,413 ммоль) и HATU (47,1 мг, 0,124 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 3-амино-3-метилтетан-1,1-диоксид (14,51 мг, 0,107 ммоль), а затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата. LC/MS=481 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 8,33 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,58-7,71 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 2H), 7,31 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,71-7,14 (м, 1H), 4,76-4,84 (м, 1H), 4,65 (ушир. д, J=14,8 Гц, 2H), 4,18-4,29 (м, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,63 (д, J=7,2 Гц, 6H). IC₅₀ DGAT2 человека=1804 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 72, с использованием соответствующих реагентов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 человека (нМ)
106		3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксамид	509	69,8

Пример 107: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид



Стадия А: 6-хлор-N-изопропил-3-нитропиридин-2-амин

К раствору 2,6-дихлор-3-нитропиридина (3 г, 15,55 ммоль) в абсолютном EtOH (30 мл) добавляли пропан-2-амин (2,66 мл, 31,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=217 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 8,41 (д, J=8,61 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,61 Гц, 1H), 4,35-4,51 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,26 Гц, 6H).

Стадия В: 6-хлор-N2-изопропилпиридин-2,3-диамин

К раствору 6-хлор-N-изопропил-3-нитропиридин-2-амин (2 г, 9,27 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NH₄Cl (2,98 г, 55,6 ммоль) в H₂O (10 мл), а затем к полученной выше смеси добавляли железо (2,59 г, 46,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 13 ч, а затем вливали в нас. NaHCO₃ и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=186 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 6,75 (д, J=7,83 Гц, 1H), 6,32 (д, J=7,58 Гц, 1H), 4,11-4,27 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,36 Гц, 6H).

Стадия С: 5-хлор-3-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он

Смесь 6-хлор-N2-изопропилпиридин-2,3-диамина (400 мг, 2,155 ммоль) и CDI (1747 мг, 10,77 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь вливали в нас. NaHCO₃ и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=213 [M+1].

Стадия D: 5-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он

К раствору 5-хлор-3-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (280 мг, 1,323 ммоль) и 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1787 мг, 6,61 ммоль) в DMF (4 мл) при 80°C добавляли диацетоксимедь (288 мг, 1,588

ммоль) и пиридин (2,131 мл, 26,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч, а затем вливали в нас. NaHCO_3 и экстрагировали DCM ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=355 [M+1].

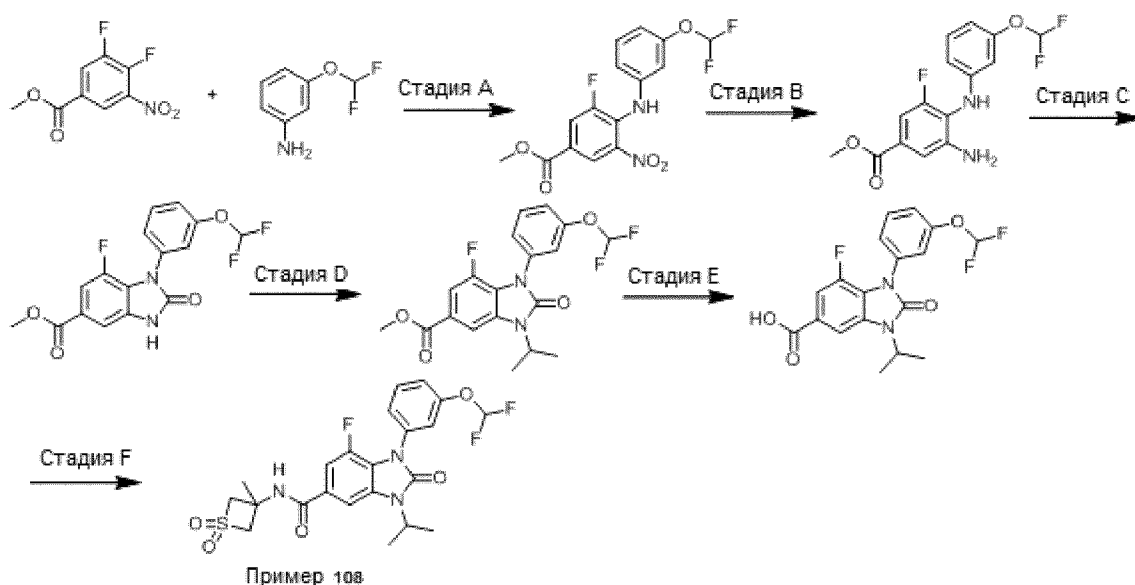
Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

В колбу емкостью 50 мл при 20°C загружали 5-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он (100 мг, 0,283 ммоль), K_2CO_3 (78 мг, 0,565 ммоль), диацетоксипалладий (19,04 мг, 0,085 ммоль), пропан-1,3-диилбис(дициклогексилфосфоний) (69,2 мг, 0,113 ммоль), DMSO (2 мл) и H_2O (0,2 мл). Смесь вакуумировали и обратно заполняли CO (трижды), а затем перемешивали в атмосфере CO (давление: 15 фунт./кв.дюйм) при 110°C в течение 5 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали DCM ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=364 [M+1].

Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидоэтан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид

В пробирку емкостью 8 мл при 20°C загружали 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту (30 мг, 0,083 ммоль), DIEA (0,043 мл, 0,248 ммоль), 3-амино-3-метилэтан-1,1-диоксид (16,74 мг, 0,124 ммоль), NATU (47,1 мг, 0,124 ммоль) и DMF (0,5 мл), и перемешивали в течение 0,5 ч. Неочищенную смесь очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетата. LC/MS=481 [M+1]. ^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4 , м.д.) δ 8,99 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,09 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=0,99, 8,01 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,30 (дд, J=1,75, 8,32 Гц, 1H), 6,80-7,15 (м, 1H), 5,14 (д, J=6,89 Гц, 1H), 4,69 (ушир. д, J=14,50 Гц, 2H), 4,29 (д, J=14,80 Гц, 2H), 1,89 (с, 3H), 1,69 (д, J=6,87 Гц, 6H). IC_{50} DGAT2 человека=1083 нМ

Пример 108: 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидоэтан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-3-фтор-5-нитробензоат

При к.т. метил-3,4-дифтор-5-нитробензоат (761 мг, 3,50 ммоль), 3-(дифторметокси)анилин (0,432 мл, 3,50 ммоль) и DIPEA (1,224 мл, 7,01 ммоль) растворяли в DMSO (17,5 мл). Смесь нагревали до 100° С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и добавляли воду. Добавляли EtOAc, и разделяли слои. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=357 [M+1].

Стадия В: метил-3-амино-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоат

При к.т. метил-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-3-фтор-5-нитробензоат (911 мг, 2,56 ммоль) растворяли в THF (5,11 мл) и метаноле (2,56 мл) и насыщенном водном хлориде аммония (5,11 мл). Добавляли цинк (836 мг, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т., затем фильтровали через Celite, и промывали Celite EtOAc. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Добавляли воду и EtOAc, и разделяли слои. Водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=327 [M+1].

Стадия С: метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При к.т. метил-3-амино-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-5-фторбензоат (777 мг, 2,381 ммоль) растворяли в THF (23,81 мл). Добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (1545 мг, 9,53 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. На следующие сутки добавляли воду, и удаляли THF в условиях пониженного давления. Добавляли

EtOAc, слои разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=353 [M+1].

Стадия D: метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При к.т. метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (176 мг, 0,500 ммоль) и карбонат цезия (651 мг, 1,998 ммоль) суспендировали в DMF (2,5 мл). Добавляли 2-йодпропан (100 мкл, 0,999 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., а затем добавляли воду и EtOAc. Слой разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=395 [M+1].

Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

При к.т. к перемешанному раствору метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,198 г, 0,500 ммоль), растворенного в THF (0,714 мл) и метаноле (2,143 мл), добавляли раствор гидроксида лития (0,060 г, 2,500 ммоль) в воде (2,143 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли водную соляную кислоту (1N, 10 мл, 10,00 ммоль) до pH=1, и добавляли EtOAc. Слой разделяли, и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ (тв), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=381 [M+1].

Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

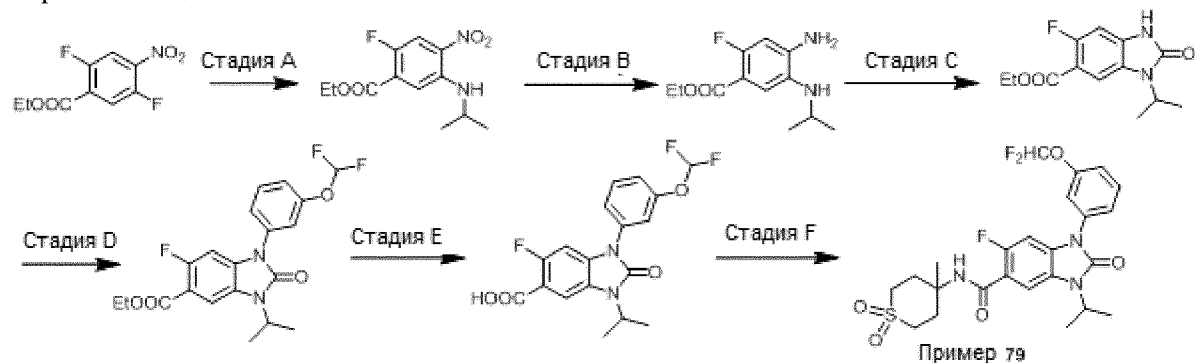
При к.т. к перемешанному раствору 1-(3-(дифторметокси)-фенил)-7-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (190 мг, 0,500 ммоль), 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида гидрохлорида (94 мг, 0,550 ммоль) и NATU (209 мг, 0,550 ммоль в DMF (5,00 мл) добавляли DIPEA (0,262 мл, 1,499 ммоль). Добавляли DIPEA (0,262 мл, 1,499 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. Затем удаляли DMF в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток дважды очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-30% ацетон в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=12,0, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H),

6,93 (т, J=73,7 Гц, 1H), 4,79 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 2H), 4,30-4,22 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 6H). LC/MS=498 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=12 нМ

С применением методик, сходных с описанными в Примере 108, с использованием подходящих аминов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 (нМ)
109		1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксолиотан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	513	9,0
110		1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксолиотан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	513	7,0
111		1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксолиотан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид	527	68

Пример 112: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: Этил-2-фтор-5-(изопропиламино)-4-нитробензоат

При 20°C к перемешанной смеси этил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (1,00 г, 4,33 ммоль) в ацетонитриле (8,65 мл) добавляли пропан-2-амин (1,11 мл, 13,0 ммоль), и

перемешивали смесь при 40°C в течение 12 ч. Затем выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=271 [M+1].

Стадия В: Этил-4-амино-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоат

При 0°C к перемешанной смеси этил-2-фтор-5-(изопропиламино)-4-нитробензоата (1,17 г, 4,33 ммоль) в THF (8,66 мл), MeOH (4,33 мл) и насыщенном водном растворе гидрохлорида аммония (8,66 мл) добавляли цинк (1,13 г, 17,3 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем фильтровали через песок, и концентрировали фильтрат. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=241 [M+1].

Стадия С: Этил-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси этил-4-амино-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоата (1040 мг, 4,33 ммоль) в THF (8,66 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (2,81 г, 17,3 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, а затем фильтровали, и удаляли летучие вещества. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=267 [M+1].

Стадия D: Этил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси этил-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,376 ммоль) и (3-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (85 мг, 0,451 ммоль) добавляли DCE (1,25 мл) и ацетат меди (II) (82 мг, 0,451 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 суток. Затем летучие вещества выпаривали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=409 [M+1].

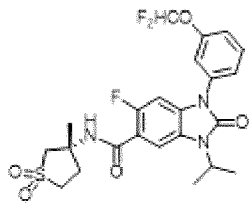
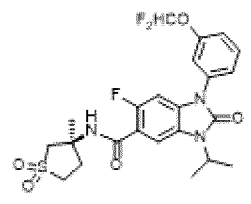
Стадия E: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

При 20°C к перемешанной смеси этил-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (58 мг, 0,142 ммоль) в THF (1,22 мл) и MeOH (0,40 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (23,8 мг, 0,568 ммоль) в воде (1,22 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли 1N HCl (1 мл, водный), и распределяли смесь между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали, и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=381 [M+1].

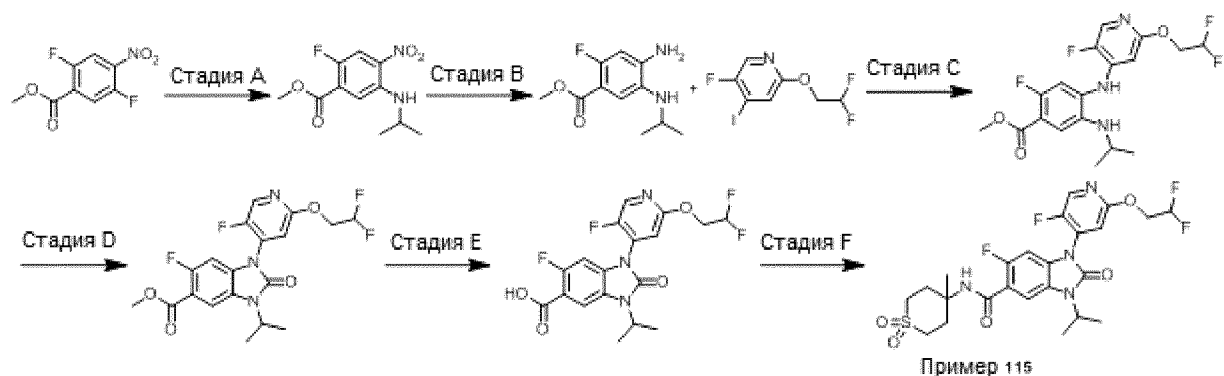
Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

При 20°C к перемешанной смеси 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,13 ммоль) и NATU (65 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,9 мл) добавляли 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид гидрохлорид (53 мг, 0,26 ммоль), а затем DIPEA (92 мкл, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем распределяли между LiCl (10 масс.%, водный, 10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,64 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,34 (т, J=73,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,70 (гепт, J=7,1 Гц, 1H), 3,18-3,09 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,44 (с, 3H). LC/MS=526 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=73,8 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 112, с использованием соответствующих реагентов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 (нМ)
113		(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	512	78
114		(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	512	80

Пример 115: 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-2-фтор-5-(изопропиламино)-4-нитробензоат

Смесь метил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (20 г, 92 ммоль), пропан-2-амина (7,08 г, 120 ммоль) и карбоната калия (12,73 г, 92 ммоль) в THF (200 мл) перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=257 [M+1].

Стадия В: метил-4-амино-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоат

Смесь метил-2-фтор-5-(изопропиламино)-4-нитробензоата (13,8 г, 53,9 ммоль) и Pd/C (2,5 г, 2,349 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунт./кв.дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite, и промывали осадок на фильтре EtOAc (30 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=227 [M+1].

Стадия С: метил-4-((2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоат

Смесь метил-4-амино-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоата (4,5 г, 19,89 ммоль), 2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фтор-4-йодпиридина (7,23 г, 23,87 ммоль) в THF (50 мл) при 20°C добавляли Cs₂CO₃ (19,44 г, 59,7 ммоль), Brettphos Pd G₃ (1,5 г, 1,655 ммоль). Затем смесь нагревали до 80°C в атмосфере N₂ в течение 15 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=402 [M+1].

Стадия D: метил-1-(2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

Смесь метил-4-((2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоата (6,42 г, 16,00 ммоль), CDI (12,97 г, 80 ммоль) и DIEA (8,38 мл, 48,0 ммоль) в THF (70 мл) перемешивали при 70°C в течение 40 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях

пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=428 [M+1].

Стадия E: 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

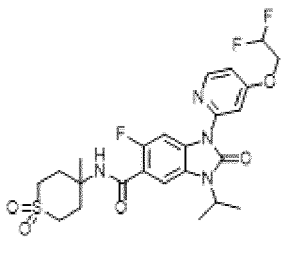
Смесь гидрата гидроксида лития (1,304 г, 31,1 ммоль) и метил-1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (6,64 г, 15,54 ммоль) в THF (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, полученный концентрат растворяли в H₂O, и корректировали до pH 4 добавлением HCl (1N в воде). Затем смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=414 [M+1].

Стадия F: 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

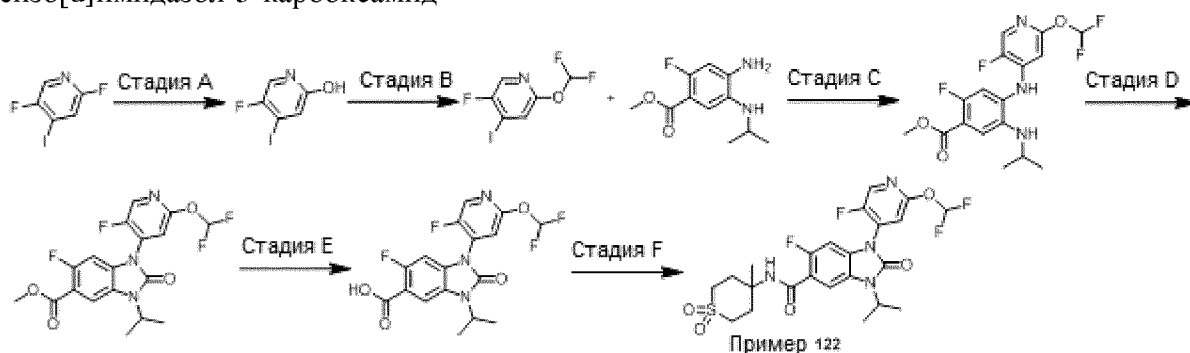
В бутылку емкостью 100 мл в форме баклажана при 20°C загружали 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (6,62 г, 16,02 ммоль), DIEA (8,39 мл, 48,0 ммоль), NATU (9,13 г, 24,02 ммоль), 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (3,92 г, 24,02 ммоль) и DMF (40 мл), а затем перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь вливали в H₂O, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=559 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,32 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,58 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,70 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,35, 10,17 Гц, 1H), 5,98-6,45 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,13-3,27 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,11-2,25 (м, 2H), 1,59 (м, 6H), 1,54 (с, 3H). DGAT2 человека IC₅₀=4,1 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 115, с использованием соответствующих реагентов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 (нМ)
116		1-(2-этоксипиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	495	93
117		N-(4-(дифторметил)-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-(2-этоксипиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	559	27
118		6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	577	5,5
119		1-(4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	523	51
120		3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	559	3,2

121		1-(4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	541	92
-----	---	---	-----	----

Пример 122 : 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: 5-фтор-4-йодпиридин-2-ол

К конц. HCl (12н в воде) (100 мл), диоксану (100 мл) и H₂O (100 мл) добавляли 2,5-дифтор-4-йодпиридин (25 г, 104 ммоль). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. LC/MS=240 [M+1].

Стадия В: 2-(дифторметокси)-5-фтор-4-йодпиридин

При 25°C в течение 25 мин к смеси 5-фтор-4-йодпиридин-2-ола (24 г, 100 ммоль) и Cs₂CO₃ (110 г, 338 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли хлордифторметан (43,4 г, 502 ммоль), а затем перемешивали смесь при 50°C в течение 1 ч. Смесь вливали в нас. NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-3% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=290 [M+1].

Стадия С: метил-4-((2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоат

К смеси метил-4-амино-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоата (4,5 г, 19,89 ммоль), 2-(дифторметокси)-5-фтор-4-йодпиридина (6,9 г, 23,87 ммоль) в THF (50 мл) при 20°C добавляли Cs₂CO₃ (19,4 г, 59,7 ммоль), BRETTPHOS PD G3 (1,5 г, 1,655 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере N₂ в течение 15 ч, а затем вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором, сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=388 [M+1].

Стадия D: метил-1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

Смесь метил-4-((2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-фтор-5-(изопропиламино)бензоата (6,35 г, 16,39 ммоль), CDI (13,29 г, 82 ммоль) и DIEA (8,6 мл, 49,2 ммоль) в THF (80 мл) перемешивали при 70°C в течение 40 ч, а затем вливали в H_2O и экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=414 [M+1].

Стадия E: 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

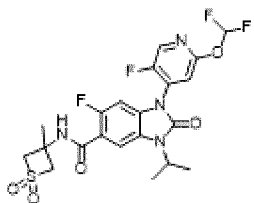
К раствору метил-1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (6,4 г, 15,48 ммоль) в смеси THF (50 мл)/вода (50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,95 г, 46,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в H_2O и корректировали до pH 4 добавлением HCl (1н в воде). Затем смесь экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=400 [M+1].)

Стадия F: 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

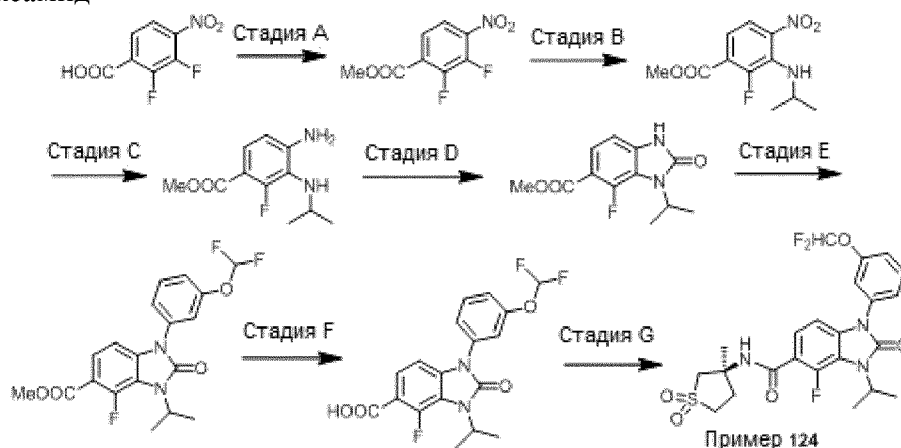
В пробирку при 20°C загружали 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (6,15 г, 15,4 ммоль), DIEA (13,5 мл, 77 ммоль), NATU (8,78 г, 23,10 ммоль), 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (3,02 г, 18,48 ммоль) и DMF (80 мл). После перемешивания при 20°C в течение 1 ч смесь вливали в H_2O и экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) и масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=545 [M+1]. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (д, J=1,47 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68-7,88 (м, 1H), 7,50 (дд, J=2,32, 5,26 Гц, 2H), 7,17

(дд, $J=2,08, 9,90$ Гц, 1H), 4,67-4,71 (м, 1H), 3,07-3,16 (м, 2H), 2,99-3,07 (м, 2H), 2,64-2,75 (м, 2H), 1,96-2,12 (м, 2H), 1,48 (д, $J=6,85$ Гц, 6H), 1,41 (с, 3H). IC_{50} DGAT2 человека=56 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 122, с использованием соответствующих аминов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC_{50} DGAT2 (нМ)
123		1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	517	73

Пример 124: (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-2,3-дифтор-4-нитробензоат

При 20°C к перемешанной смеси 2,3-дифтор-4-нитробензойной кислоты (490 мг, 2,41 ммоль) в MeOH (2,41 мл) добавляли серную кислоту (51,4 мкл, 0,965 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, а затем охлаждали до 20°C, концентрировали и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 (тв), фильтровали, и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=218 [M+1].

Стадия В: метил-2-фтор-3-(изопропиламино)-4-нитробензоат

При 20°C к перемешанной смеси метил-2,3-дифтор-4-нитробензоата (0,521 г, 2,40 ммоль) в ацетонитриле (4,80 мл) добавляли пропан-2-амин (0,452 мл, 5,28 ммоль), и перемешивали смесь при 40°C в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=257 [M+1].

Стадия С: метил-4-амино-2-фтор-3-(изопропиламино)бензоат

При 0°C к перемешанной смеси метил-2-фтор-3-(изопропиламино)-4-нитробензоата (0,615 г, 2,40 ммоль) в THF (4,80 мл), MeOH (2,40 мл) и насыщенном водном растворе гидрохлорида аммония (4,80 мл) добавляли цинк (0,471 г, 7,20 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем фильтровали песок, и концентрировали фильтрат. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=227 [M+1].

Стадия D: метил-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси метил-4-амино-2-фтор-3-(изопропиламино)бензоата (543 мг, 2,40 ммоль) в THF (4,80 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,17 г, 7,20 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=253 [M+1].

Стадия E: метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси метил-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,396 ммоль), (3-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (112 мг, 0,595 ммоль), добавляли DCE (1,32 мл) и ацетат меди (II) (108 мг, 0,595 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 суток, а затем выпаривали летучие вещества, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=395 [M+1].

Стадия F: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

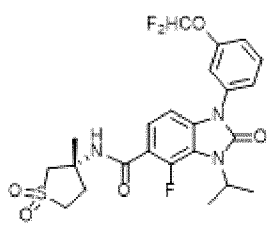
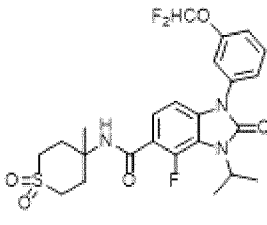
При 20°C к перемешанной смеси метил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (74 мг, 0,188 ммоль) в THF (0,80 мл) и MeOH (0,27 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (31,5 мг, 0,751 ммоль) в воде (0,80 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем добавляли 1н HCl (1 мл, водный), и распределяли смесь между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали, и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=381 [M+1].

Стадия G: (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидропиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

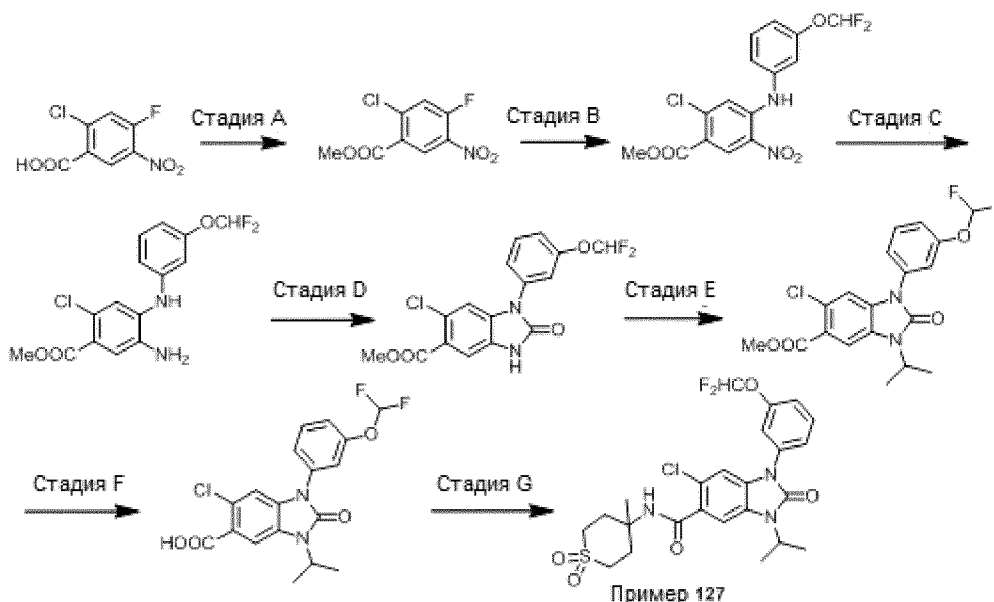
При 20°C к перемешанной смеси 1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,053 ммоль) и

НАТУ (30,0 мг, 0,079 ммоль) в DMF (0,53 мл) добавляли DIPEA (36,7 мкл, 0,210 ммоль), а затем (S)-3-амино-3-метилтетрагидротиофен-1,1-диоксида гидрохлорид (14,7 мг, 0,079 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (C18, 40-80% ACN в воде, 0,1% FA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,65 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,31 (т, J=73,7 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,85 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=8,9, 5,3 Гц, 1H), 3,20 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=12,8, 6,0 Гц, 1H), 2,20 (дт, J=13,7, 9,3 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,8 Гц, 6H). Один протон не смог быть обнаружен вследствие перекрывания пиками растворителя или воды. LC/MS=512 [M+1]. DGAT2 человека IC₅₀=191 нМ.

С применением методик, сходных с описанными в Примере 124, с использованием соответствующих аминов синтезировали следующие соединения. Указанные соединения были охарактеризованы методом LC/MS.

Пример	Структура	Название	LCMS [M+1]	IC ₅₀ DGAT2 (нМ)
125		(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	512	203
126		1-(3-(дифторметокси)фенил)-4-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид	526	257

Пример 127: (S)-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: метил-2-хлор-4-фтор-5-нитробензоат

При 20°C к перемешанной смеси 2-хлор-4-фтор-5-нитробензойной кислоты (1,00 г, 4,55 ммоль) в MeOH (4,55 мл) добавляли серную кислоту (0,097 мл, 1,82 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, а затем концентрировали и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв) и фильтровали. Летучие вещества выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=234 [M+1].

Стадия В: метил-2-хлор-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-5-нитробензоат

При 20°C к перемешанной смеси метил-2-хлор-4-фтор-5-нитробензоата (1,06 г, 4,55 ммоль) в ацетонитриле (9,10 мл) добавляли 3-(дифторметокси)анилин (0,668 мл, 5,46 ммоль) и DIPEA (0,874 мл, 5,01 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем летучие вещества выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=373 [M+1].

Стадия С: метил-5-амино-2-хлор-4-((3-(дифторметокси)фенил)-амино)бензоат

При 0°C к перемешанной смеси метил-2-хлор-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-5-нитробензоата (1,696 г, 4,55 ммоль) в THF (9,10 мл), MeOH (4,55 мл) и насыщенном водном растворе гидрохлорида аммония (9,10 мл), добавляли цинк (0,892 г, 13,65 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем фильтровали и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=343 [M+1].

Стадия D: метил-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси метил-5-амино-2-хлор-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)бензоата (1,56 г, 4,55 ммоль) в THF (15,0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (2,21 г, 13,7 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем летучие вещества выпаривали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии

на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=369 [M+1].

Стадия Е: метил-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

При 20°C к перемешанной смеси метил-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (93,0 мг, 0,252 ммоль) в DMF (2,52 мл) добавляли 2-йодпропан (49,0 мкл, 0,504 ммоль) и Cs₂CO₃ (247 мг, 0,757 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем распределяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, и выпаривали растворители с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=411 [M+1].

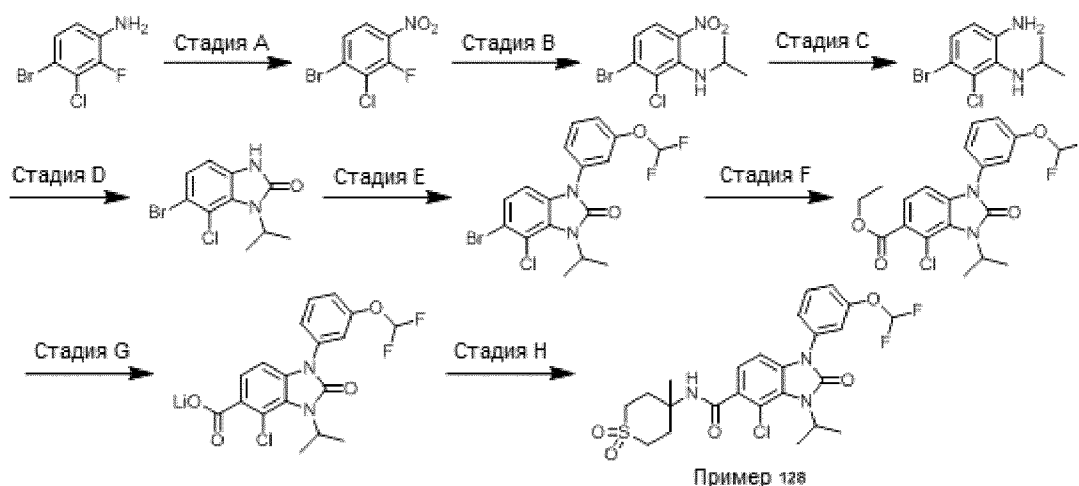
Стадия F: 6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

При 20°C к перемешанной смеси метил-6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (104 мг, 0,253 ммоль) в THF (1,09 мл) и MeOH (0,36 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (42,5 мг, 1,01 ммоль) в воде (1,09 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли 1N HCl (1 мл, водный), и распределяли смесь между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ (тв), фильтровали, и выпаривали летучие вещества с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=397 [M+1].

Стадия G: 6-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

При 20°C к перемешанной смеси 6-хлор-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,076 ммоль) и NATU (43,1 мг, 0,113 ммоль) в DMF (0,76 мл) добавляли DIPEA (52,8 мкл, 0,302 ммоль), а затем (4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (18,5 мг, 0,113 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (C18, 40-70% ACN в воде, 0,1% FA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 7,65 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (т, J=73,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,69 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 3,24 (т, J=12,8 Гц, 2H), 3,04 (д, J=13,5 Гц, 2H), 2,68 (д, J=13,7 Гц, 2H), 1,98 (т, J=13,5 Гц, 2H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,46 (с, 3H). LC/MS=542 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=112 нМ

Пример 128: 4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: 1-бром-2-хлор-3-фтор-4-нитробензол

К раствору 4-бром-3-хлор-2-фторанилина (5 г, 22,28 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли mCPBA (19,22 г, 89 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 50°C, а затем вливали в нас. Na₂SO₃ (80 мл) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Значение pH раствора корректировали до pH=10 добавлением HCl (1н), и экстрагировали смесь DCM (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,23-7,29 (м, 1H), 7,09-7,20 (м, 1H).

Стадия В: 3-бром-2-хлор-N-изопропил-6-нитроанилин

К смеси 1-бром-2-хлор-3-фтор-4-нитробензола (6 г, 23,58 ммоль) и пропан-2-амина (1,951 г, 33,0 ммоль) в DMF (40 мл) при 25°C добавляли твердый K₂CO₃ (6,52 г, 47,2 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, а затем вливали в нас. NaHCO₃ и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=293 и 295 [M+1].

Стадия С: 5-бром-6-хлор-N-изопропилбензол-1,2-диамин

К смеси хлорида аммония (1,676 г, 31,3 ммоль) и 3-бром-2-хлор-N-изопропил-6-нитроанилина (2,3 г, 7,84 ммоль) в THF (10 мл), воде (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли железный порошок (1,5 г, 26,9 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем вливали в нас. NaHCO₃ и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=263 и 265 [M+1].

Стадия D: 6-бром-7-хлор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

Смесь 5-бром-6-хлор-N1-изопропилбензол-1,2-диамина (1,2 г, 4,55 ммоль) и CDI (4,43 г, 27,3 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Методом TLC обнаруживали, что исходное вещество было израсходовано, и появились 2 новых пятна.

Смесь вливали в H₂O и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=289 и 291 [M+1].

Стадия E: 5-бром-4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору 6-бром-7-хлор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (300 мг, 1,036 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 2-(3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1 г, 3,70 ммоль), пиридин (1,676 мл, 20,72 ммоль), 4Å молекулярные сита (200 мг) и диацетоксимедь (376 мг, 2,072 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч, открытой для воздуха через осушительный патрон. Методом LCMS обнаруживали, что исходное вещество полностью израсходовано. Смесь вливали в H₂O и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг). LC/MS=431 и 433 [M+1].

Стадия F: этил-4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К смеси 5-бром-4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (300 мг, 0,695 ммоль) и ацетата калия (205 мг, 2,085 ммоль) в безводном EtOH (10 мл) при 25°C в атмосфере CO (15 фунт./кв.дюйм) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (50,9 мг, 0,069 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере CO (15 фунт./кв.дюйм), а затем концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=425 [M+1].

Стадия G: 4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат лития

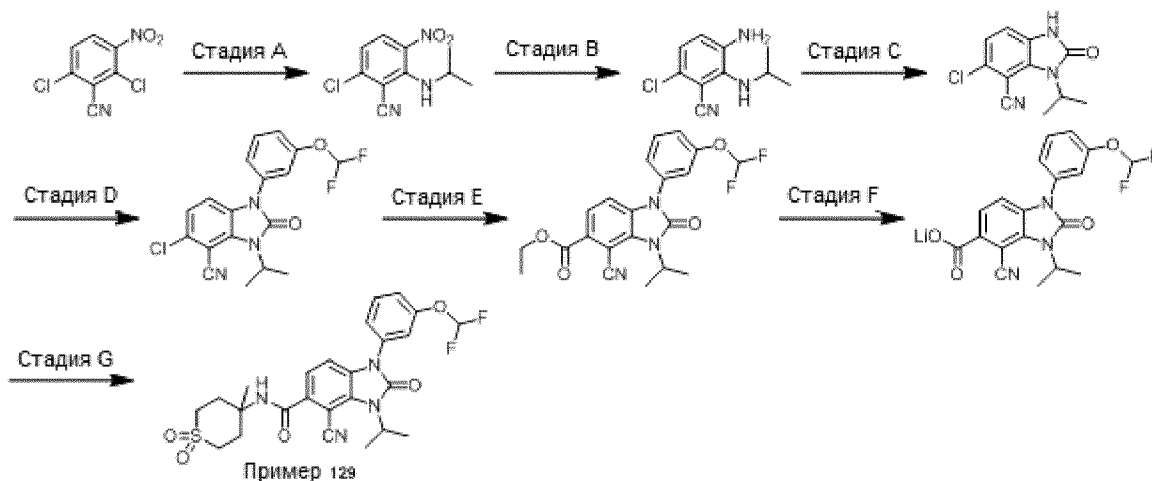
К смеси этил-4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,094 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (0,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (12 мг, 0,286 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=397 [M+1].

Стадия H: 4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К смеси 4-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата лития (30 мг, 0,074 ммоль), HATU (56,7 мг, 0,149 ммоль) и DIEA (0,052 мл, 0,298 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 4-амино-4-

метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (10 мг, 0,061 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, а затем очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=542 [M+1]. IC₅₀ DGAT2 человека=1381 нМ

Пример 129: 4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Стадия А: 6-хлор-2-(изопропиламино)-3-нитробензонитрил

К смеси 2,6-дихлор-3-нитробензонитрила (3 г, 13,82 ммоль) в THF (20 мл) добавляли изопропиламин (1,421 мл, 16,59 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=240 [M+1].

Стадия В: 3-амино-6-хлор-2-(изопропиламино)бензонитрил

К смеси 6-хлор-2-(изопропиламино)-3-нитробензонитрила (1 г, 4,17 ммоль) и хлорида аммония (0,339 мл, 6,34 ммоль) в THF (5 мл) добавляли железный порошок (0,932 г, 16,69 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=210 [M+1].

Стадия С: 5-хлор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил

К смеси 3-амино-6-хлор-2-(изопропиламино)бензонитрила (300 мг, 1,431 ммоль) и CDI (1160 мг, 7,15 ммоль) в THF (3 мл) добавляли триэтиламин (0,598 мл, 4,29 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Затем неочищенный продукт вливали в H₂O и перемешивали при 25°C в течение 3 мин (появлялось белое твердое вещество). Смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=236 [M+1].

Стадия D: 5-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил

К смеси 5-хлор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрила (120 мг, 0,509 ммоль), (3-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (478 мг, 2,55 ммоль) и диацетоксимеди (111 мг, 0,611 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли пиридин (0,820 мл, 10,18 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, а затем вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=378 [M+1].

Стадия E: этил-4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

К смеси ацетата калия (0,149 мл, 2,382 ммоль) и 5-хлор-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрила (300 мг, 0,794 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (58,1 мг, 0,079 ммоль), и перемешивали раствор при 100°C в течение 18 ч в атмосфере CO (баллон, 15 фунт./кв.дюйм). Смесь вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=416 [M+1].

Стадия F: 4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат лития

Этил-4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (70 мг, 0,169 ммоль) добавляли к смеси гидрата гидроксида лития (14,14 мг, 0,337 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=388 [M+1].

Стадия G: 4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

К смеси 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диооксида (6 мг, 0,037 ммоль), NATU (28,0 мг, 0,074 ммоль) и DIEA (0,026 мл, 0,147 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (17,08 мг, 0,044 ммоль), и перемешивали смесь

при 25°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь сразу очищали методом масс-синхронизированной обращенно-фазовой HPLC (ACN/вода с 0,1% TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS=533 [M+1]. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 8,41 (с, 1H), 7,55-7,71 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,58 Гц, 3H), 6,73-7,14 (м, 1H), 5,39 (тд, J=6,82, 13,51 Гц, 1H), 3,33-3,42 (м, 2H), 2,98 (ушир. д, J=12,96 Гц, 2H), 2,83 (ушир. д, J=14,67 Гц, 2H), 2,18 (ушир. т, J=13,45 Гц, 2H), 1,69 (д, J=6,85 Гц, 6H), 1,54 (с, 3H). IC₅₀ DGAT2 человека=248 нМ

Методы анализа

Экспрессия клеток насекомых и приготовление мембран

Клетки насекомых Sf-9 поддерживали при 27°C на шейкере-инкубаторе в среде Грейса для культивирования клеток насекомых с добавлением 10% термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 1% Pluronic F-68 и 0,14 мкг/мл канамицина сульфата. После инфицирования немаркированным бакуловирусом, экспрессирующим DGAT2 человека (hDGAT2), с множественностью заражения (MOI) 3 в течение 48 часов, клетки собирали. Клеточную массу суспендировали в буфере, содержащем 10 мМ Трис-HCl pH 7,5, 1 мМ EDTA, 250 мМ сахарозы и полную смесь ингибиторов протеаз (Sigma Aldrich), и обрабатывали ультразвуком на льду. Дебрис удаляли путем центрифугирования при 2000×g в течение 15 минут. Мембранную фракцию выделяли путем ультрацентрифугирования (100000×g), ресуспендировали в том же буфере и замораживали (-80°C) для дальнейшего использования. Концентрацию белка определяли при помощи набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). Экспрессию уровней белка анализировали методом иммуноблоттинга с кроличьим анта-DGAT2 антителом (Abcam, ab102831) и ослиным анти-кроличьим IgG H&L Alexa Fluor® 647 (Abcam, ab150075) с последующим обнаружением с использованием Typhoon FLA9000 (GE Healthcare).

Метод LC/MS/MS-анализа

LC/MS/MS-анализ проводили с использованием системы LX4-TSQ Vantage производства Thermo Fisher. Данная система состоит из системы для высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с двухканальным насосом производства Agilent и тройного квадрупольного MS/MS-спектрометра TSQ Vantage. Для каждого образца, образцы объемом 2 мкл из верхнего органического слоя в планшете для жидкость-жидкостного экстрагирования наносили на колонку Thermo Betabasic C4 (2,1 мм × 20 мм, частицы размером 5 мкм). Затем образцы элюировали с использованием следующих условий: подвижная фаза: изопропанол/ацетонитрил/10 мМ формиат аммония=50/35/15 (объемн./объемн./объемн.), скорость потока: 0,8 мл/мин, температура: 25°C. Данные собирали в режиме регистрации положительно заряженных ионов с использованием интерфейса для ионизации электрораспылением с подогревом (HESI). Операционные параметры для MS/MS-спектрометра TSQ Vantage представляли собой: напряжение при электрораспылении 3000 В, температура капилляра 280°C, температура испарителя 400°C, газ на кожух 45 отн. ед., вспомогательный газ 10 отн. ед., S-lens 165 и газ для соударений

1,0 мТорр. Хроматограммы выступающего в качестве стандартного эталонного вещества (SRM) $^{13}\text{C}_{18}$ -триолеина (Q1: 920,8>Q3:621,3) и внутреннего стандарта $^{13}\text{C}_{21}$ -триолеина (Q1: 923,8>Q3:617,3) собирали в течение 33 секунд. Площадь пика интегрировали при помощи программного обеспечения Xcalibur Quan. Соотношение между $^{13}\text{C}_{18}$ -триолеином, образующимся в реакции, и резко возрастающим во внутреннем стандарте $^{13}\text{C}_{21}$ -триолеином использовали для получения значений выраженного в процентах ингибирования и IC_{50} . Выраженное в процентах ингибирование соединением рассчитывали в соответствующей формулой:

Ингибирование (%) = $1 - \frac{[\text{ответ на соединение} - \text{нижний контроль}]}{[\text{верхний контроль} - \text{нижний контроль}]} \times 100\%$.

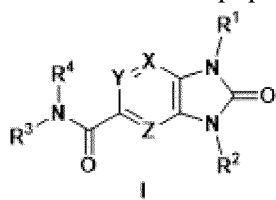
Эффективные соединения титровали, и рассчитывали IC_{50} с использованием формулы для четырехпараметрической аппроксимации сигмоидной кривой.

Анализ ферментативной активности DGAT2

Активность DGAT2 определяли путем измерения количества продукта фермента $^{13}\text{C}_{18}$ -триолеина (^{13}C -1,2,3-три(*цис*-9-октадеценил)глицерина) с использованием упомянутого выше препарата мембран. Анализ проводили при к.т. в 384-луночных аналитических планшетах ABgene в конечном объеме 25 мкл. Анализируемая смесь содержала следующее: аналитический буфер (100 мМ Трис-Cl, pH 7,0, 20 мМ MgCl_2 , 5% этанола), 25 мкМ диолеина, 5 мкМ ^{13}C -олеил-СоА и 8 нг/мкл DGAT2-мембран.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X, Y и Z независимо выбраны из N или C(R⁵);

R¹ представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁶, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁶, или

(3) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁶;

R² представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁷,

(3) C₁₋₆-алкил, незамещенный или необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, OH, CF₃ или CN,

(4) (C₃₋₆)циклоалкил, незамещенный или необязательно монозамещенный или дизамещенный C₁₋₃-алкилом, галогеном, OH, CF₃ или -CN,

(5) -(C₃₋₆)алкилC(O)NH₂,

(6) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁷,

(7) -CH₂-арил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷,

(8) -SO₂(C₁₋₆)алкил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷, или

(9) -SO₂-арил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R⁷;

R³ представляет собой

(1) 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3) -(C₁₋₆)алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4) $-(C_{1-6})$ алкил-арил,

(5) $-(C_{1-6})$ алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6) $-(C_{1-6})$ алкил,

(7) $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(8) $-(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(9) $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$,

(10) $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкил,

где каждый арил, конденсированный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^9 , и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{10} ;

R^4 представляет собой

(1) водород,

(2) (C_{1-3}) алкил,

или R^3 и R^4 объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием моно- или бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{11} ,

при наличии каждый R^5 выбран из

(1) водорода,

(2) (C_{1-6}) алкила,

(3) (C_{3-6}) циклоалкила,

(4) (C_{1-6}) галогеналкила,

(5) циано,

(6) галогена,

при наличии каждый R^6 независимо выбран из

(1) циано,

(2) галогена,

(3) $-OC_{1-6}$ алкила,

(4) (C_{3-6}) циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OH,

(5) $-C(=O)NH_2$,

(6) $-O(C_{3-6})$ циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен галогеном, C_{1-3} алкилом или OH,

(7) гидрокси,

(8) $N(R^{11})_2$,

(9) (C_{1-6}) галогеналкил-,

(10) $-O(C_{1-6})$ галогеналкил-,

(11) $-SO_2(C_{1-6})$ алкила,

(12) $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкила,

(14) $-SC_{1-6}$ алкила,

(15) $N(R^{11})C(O)R^{11}$,

(16) $-SC_{1-6}$ галогеналкила или

(17) (C_{1-6}) алкила;

при наличии каждый R^7 независимо выбран из

(1) (C_{1-3}) алкила,

(2) галогена,

(3) (C_{1-6}) алкокси-,

(4) (C_{1-6}) галогеналкил- или

(5) гидрокси;

при наличии R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из

(1) водорода,

(2) (C_{1-3}) алкила или

(3) (C_{3-7}) циклоалкила;

при наличии каждый R^9 независимо выбран из

(1) (C_{1-3}) алкила,

(2) (C_{1-3}) галогеналкил-,

(3) оксо,

(4) (C_{3-6}) циклоалкила,

(5) $N(R^{11})_2$,

(6) гидрокси,

(7) (C_{1-3}) алкоксил-,

(8) циано или

(9) галогена;

при наличии R^{10} независимо выбран из

(1) (C_{1-3}) алкокси-,

(2) гидрокси,

(3) галогена,

(4) (C_{1-3}) галогеналкил- или

(5) $N(R^{11})_2$,

при наличии R^{11} независимо представляет собой

(1) водород или

(2) (C_{1-3}) алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, OC_{1-3} алкила, OC_{1-3} галогеналкила, OC_{3-6} циклоалкила, $-SC_{1-3}$ алкила, $-SC_{1-3}$ галогеналкила, $S(O)_2C_{1-3}$ алкила или C_{1-6} алкил-CN, где циклоалкил необязательно замещен галогеном или OH;

6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, необязательно

замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, OC_{1-3} алкила, OC_{1-3} галогеналкила, $O-C_{3-6}$ циклоалкила или CN, где циклоалкил представляет собой циклопропил, и циклопропил необязательно замещен галогеном или OH;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкила, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или OC_{1-3} алкила; или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным галогеном, (C_{1-3}) алкилом, (C_{3-6}) циклоалкилом, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или OC_{1-3} алкилом.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

фенил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, C_{3-6} циклоалкилом, $O-C_{3-6}$ циклоалкилом, CN, $NHC(O)C_{1-3}$ алкилом, NC_{1-3} алкилом, $C(O)NH_2$, SC_{1-3} алкилом, $S(O)_2NHC_{1-3}$ алкилом, $S(O)_2C_{1-3}$ алкилом, OC_{1-3} алкилом или OC_{1-3} галогеналкилом, где циклоалкил дополнительно необязательно замещен 1-3 галогенами;

пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, OC_{1-3} алкила или OC_{1-3} галогеналкила;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкила, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или OC_{1-3} алкила; или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или замещенным галогеном, (C_{1-3}) алкилом, (C_{3-6}) циклоалкилом, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или OC_{1-3} алкилом.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, CF_3 , CN, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, SCH_3 , $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2CH_3$, OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$, OCH_2CHF_2 , OCF_3 , OCF_2CHF_2 , $NHC(O)CH_3$, циклопропила или O-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 F;

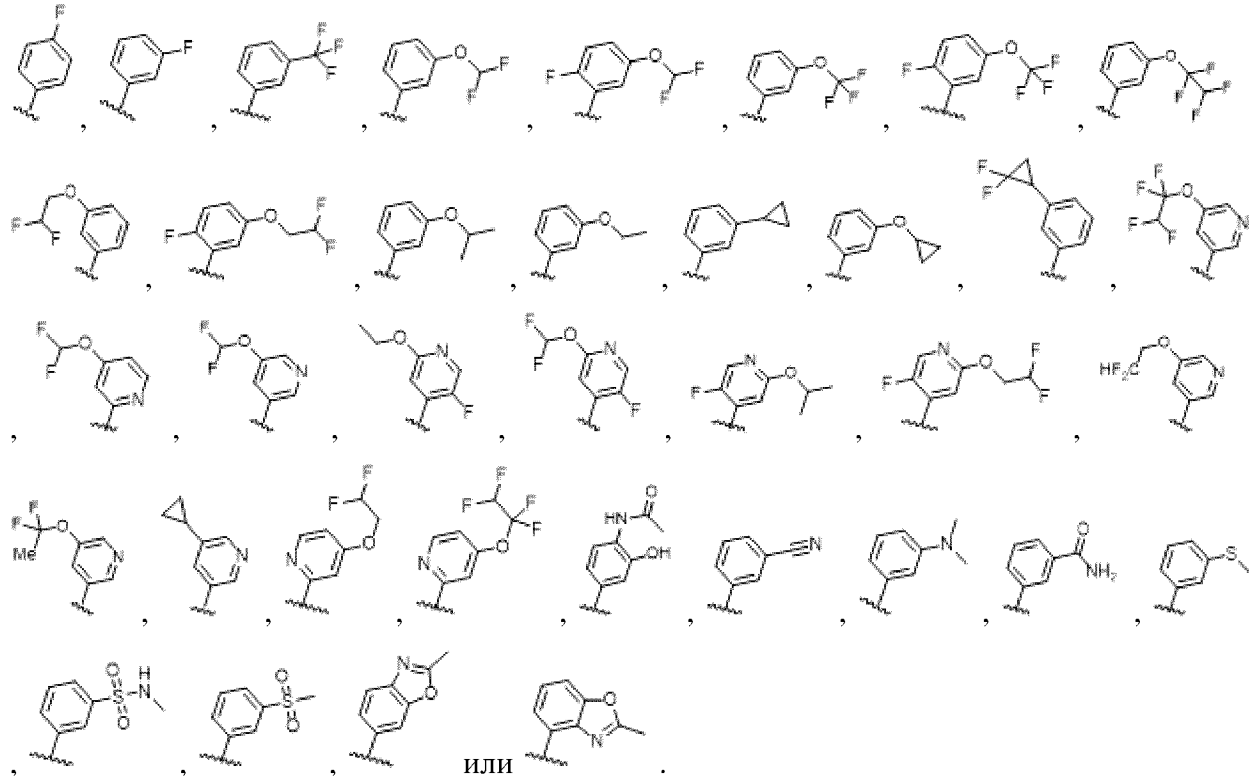
пиридил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из $OC(F)_2(CH_3)$, OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$, OCH_2CHF_2 , OCF_3 , OCF_2CHF_2 , OCF_2CHF_2 или циклопропила;

5-членный гетероарил, содержащий 1-4 атомов азота или гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_{1-3}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкила, (C_{1-3}) галогеналкил-, OH или

ОС₁-алкила, или

8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатомов, выбранных из атома N, O и S, необязательно замещенный СН₃.

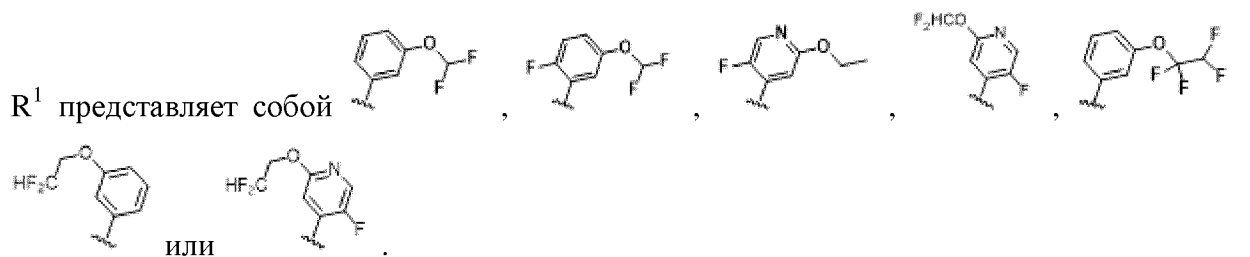
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой



6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, CF₃, CN, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, SCH₃, S(O)₂NHCH₃, S(O)₂CH₃, OSCHF₂, OCF₃, OCH(CH₃)(CH₃), OCF₂CHF₂, OCH₂CHF₂, OCH₂CH₃, NHC(O)CH₃, циклопропила или О-циклопропила, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом N, и где гетероарил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OSCHF₂, OCH₂CH₃, OCF₂CHF₂, OCH(CH₃)₂, OCH₂CHF₂, OCF₂CH₃, F или циклопропила.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где



9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 представляет собой

4-6-членный гетероарил, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкилом или OH,

C_{1-6} алкил, незамещенный или необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, OH, CF_3 или (C_{3-6}) циклоалкилом, фенилом, $C(O)NH_2$,

C_{3-6} циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C_{1-6} алкилом, галогеном, OH или CF_3 ,

4-6-членный гетероцикл, содержащий 0-1 атомов кислорода и/или 0-2 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом, C_{1-3} алкилом или OH, или

фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или галогеном, или

$S(O)_2C_{1-6}$ алкил или $S(O)_2$ -фенил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой

5- или 6-членный гетероарил, содержащий 2 атома N, необязательно замещенный C_{1-3} алкилом или галогеном,

фенил, замещенный галогеном,

C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, $C(O)NH_2$, OH, CF_3 или CN,

5-членный насыщенный гетероцикл, содержащий атом азота, необязательно замещенный OH,

6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 0-1 атомов кислорода и 0-1 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом или C_{1-3} алкилом, или

$S(O)_2C_{1-6}$ алкил или $S(O)_2$ -фенил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой

фенил, замещенный галогеном,

C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, OH, CF_3 , или

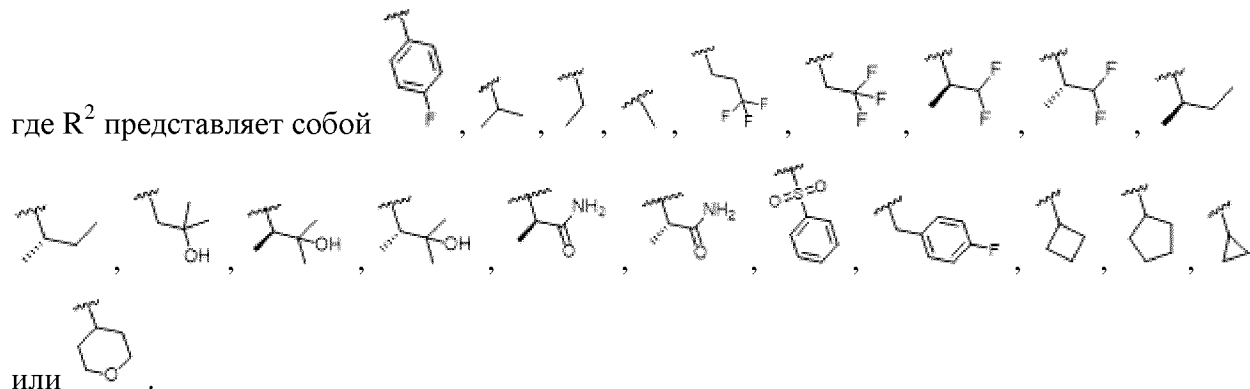
6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 0-1 атомов кислорода и 0-1 атомов азота, необязательно монозамещенный или дизамещенный галогеном, C_{1-3} галогеналкилом или C_{1-3} алкилом.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкилOH, C_{1-6} галогеналкил, фенил или C_{3-6} гетероцикл, C_{3-6} алкил $C(O)NH_2$, $S(O)_2$ -фенил, C_{1-6} алкил-фенил, где алкил необязательно замещен 1-3 галогенами или CF_3 , и где фенил необязательно замещен

галогеном.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, замещенный галогеном, C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или OH, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-6} -алкил-OH или C_{3-6} -циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль,



15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль,



16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой

4-7-членный гетероциклический, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

-(C_{1-6})алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

-(C_{1-6})алкил-арил,

-(C_{1-6})алкил-гетероциклический, где гетероциклический представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

-(C_{1-6})алкил,

-(C_{3-6})циклоалкил или

(C_{1-6})гидроксиалкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклический является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^9 , и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R^{10} .

17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой

4-6-членный гетероциклический, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

-(C_{3-6})циклоалкил, или

(C₁₋₆)гидроксиалкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R⁹, и где каждый алкил является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 R¹⁰.

18. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой

4-6-членный циклоалкил необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, ОН, C₁₋₆алкилом или C₀₋₆алкил(ОН),

4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом серы и 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный галогеном, C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкил(ОН) или оксо, или

C₁₋₆алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или ОН.

19. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный F или ОН,

(2) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо, СНF₂ или СН₃,

(3) 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный СН₃ или ОН,

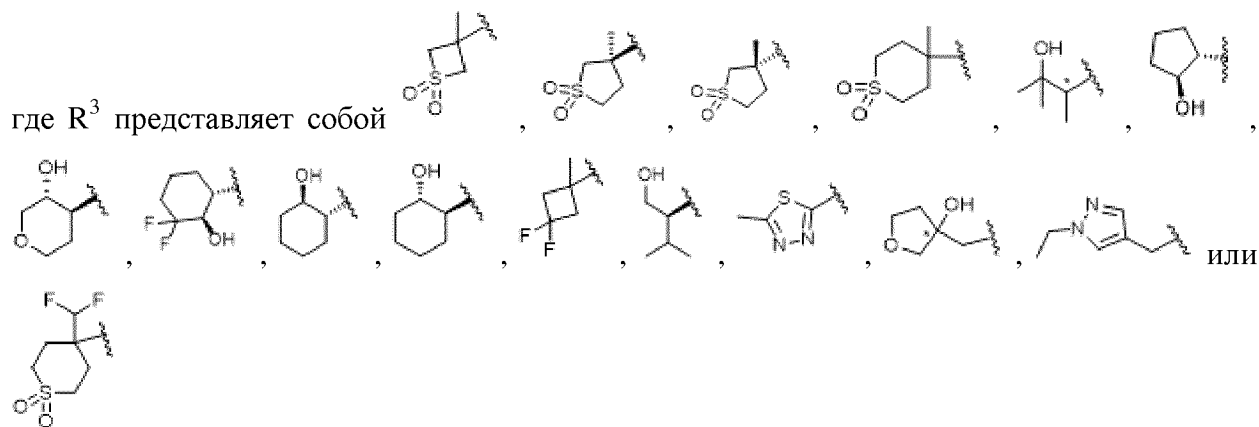
(4) C₁₋₆алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный ОН,

(5) C₁₋₆алкил-гетероарил, где гетероарил содержит 2 атома азота, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный СН₃, СН₂СН₃,

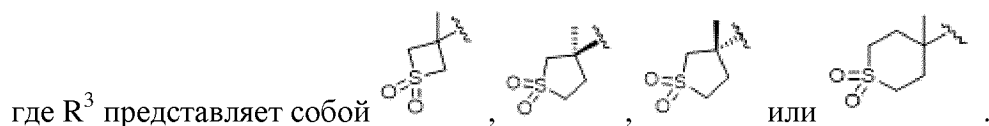
(6) 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота и 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный СН₃, или

(7) C₁₋₆алкил, где алкил является необязательно монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным галогеном или ОН.

20. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль,



21. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль,



22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, галоген или CN.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, F, Cl или CN.

25. Соединение по любому из пп. 1, 9-24, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой галоген, гидроксигруппу, CN, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, OC_{1-3} -алкил, OC_{1-3} -галогеналкил, OC_{3-6} -циклоалкил, $S(O)_2C_{1-3}$ -алкил, $NHC(O)C_{1-3}$ -алкил, NC_{1-6} -алкил, $C(O)NH_2$, SC_{1-6} -алкил, $S(O)_2NHC_{1-6}$ -алкил, и где циклоалкил необязательно замещен галогеном.

26. Соединение по любому из пп. 1, 9-24, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, O- C_{3-6} -циклоалкил, OC_{1-3} -алкил, OC_{1-3} -галогеналкил или $S(O)_2C_{1-3}$ -алкил, где циклоалкил дополнительно необязательно замещен 1-3 F.

27. Соединение по любому из пп. 1, 9-24, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой F, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, OCF_2CHF_2 , OCH_2CHF_2 , циклопропил или O-циклопропил, CN, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, SCH_3 , $S(O)_2NHCH_3$, $NHC(O)CH_3$, OH, OCF_2CHF_2 , $S(O)_2CH_3$, где циклопропил дополнительно необязательно замещен 1-3 атомами азота.

28. Соединение по любому из пп. 1-8, 16-27, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой F, CF_3 или OH.

29. Соединение по любому из пп. 1-17, 22-28, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой O_2 , =O, OH, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, галоген или C_{1-6} -алкилОН.

30. Соединение по любому из пп. 1-17, 22-29, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой, O_2 , =O, OH, CH_3 , CH_2CH_3 , F, CF_3 , CHF_2 , CH_2OH .

31. Соединение по любому из пп. 1-17, 22-30, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой, =O, OH, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил или C_{1-6} -алкилОН.

32. Соединение по любому из пп. 1-17, 22-31, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой, =O, OH, CH_3 , CH_2CH_3 , F, CF_3 или CH_2OH .

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N, Y представляет собой $C(R^5)$, и Z представляет собой $C(R^5)$.

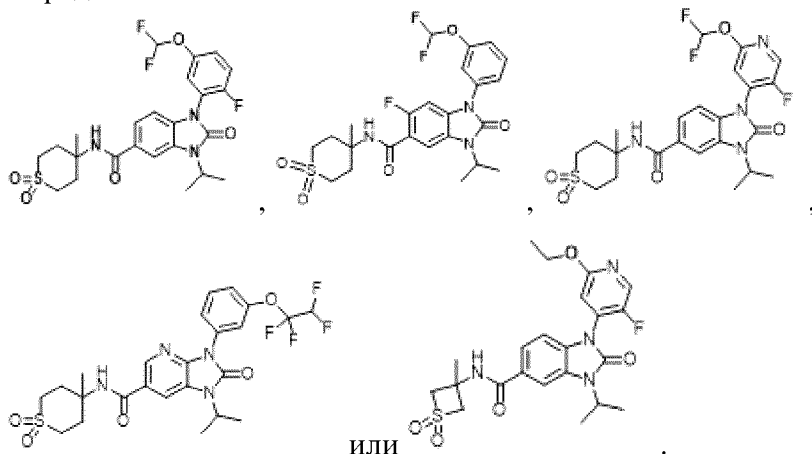
34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой $C(R^5)$, Y представляет собой N, и Z представляет собой $C(R^5)$.

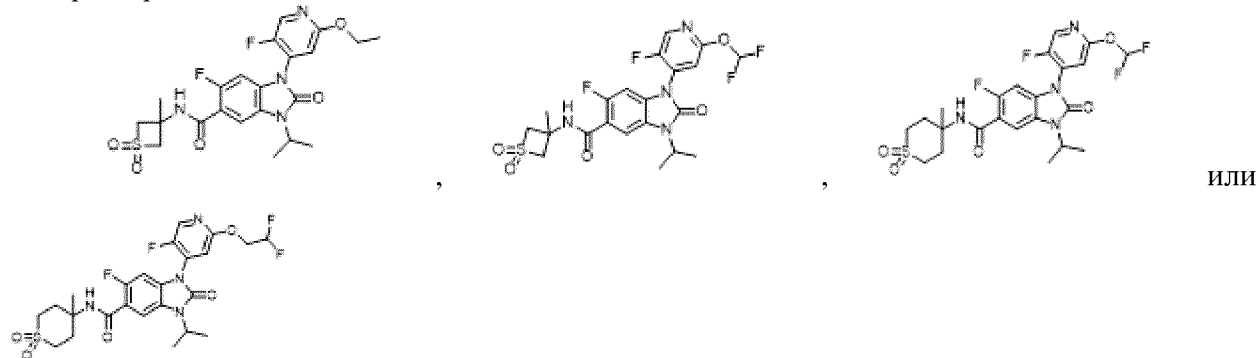
35. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $C(R^5)$, Y представляет собой $C(R^5)$, и Z представляет собой N.

36. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где X, Y и Z представляют собой $C(R^5)$.

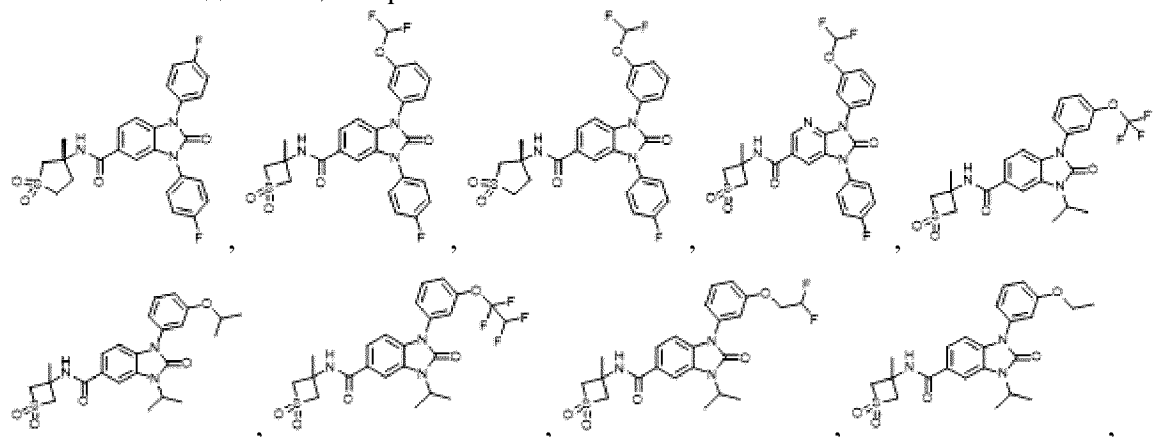
37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

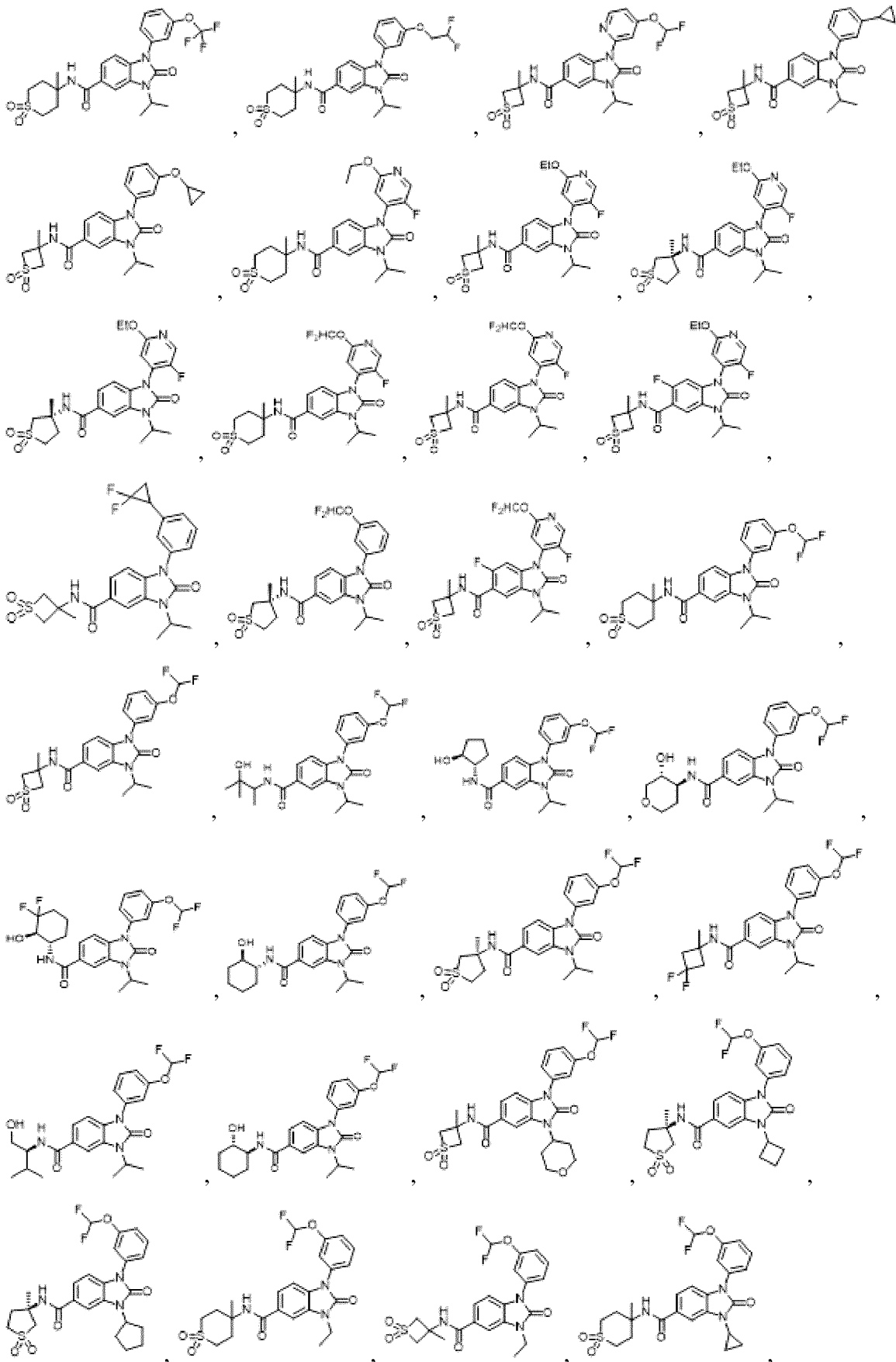


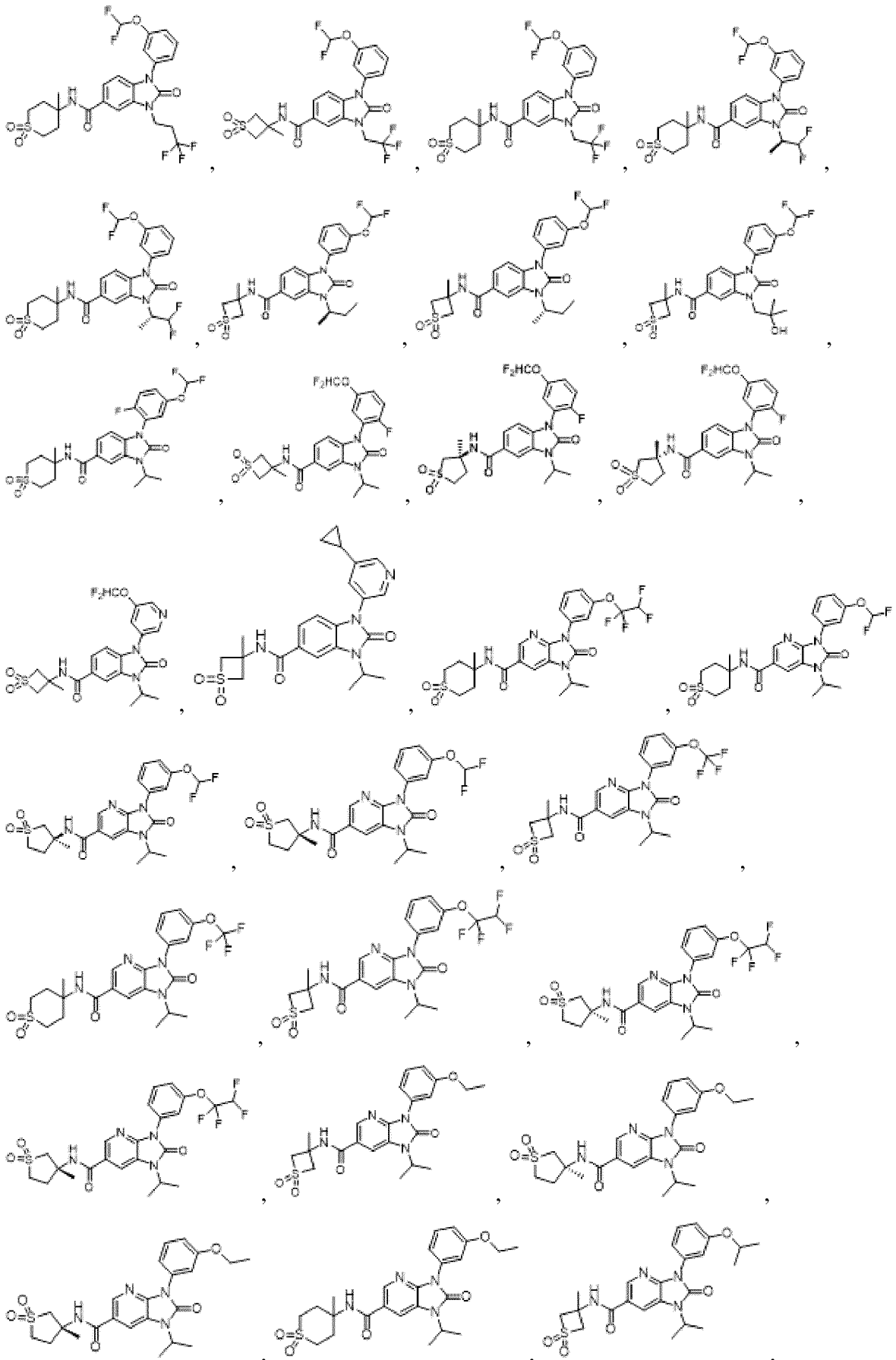
38. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

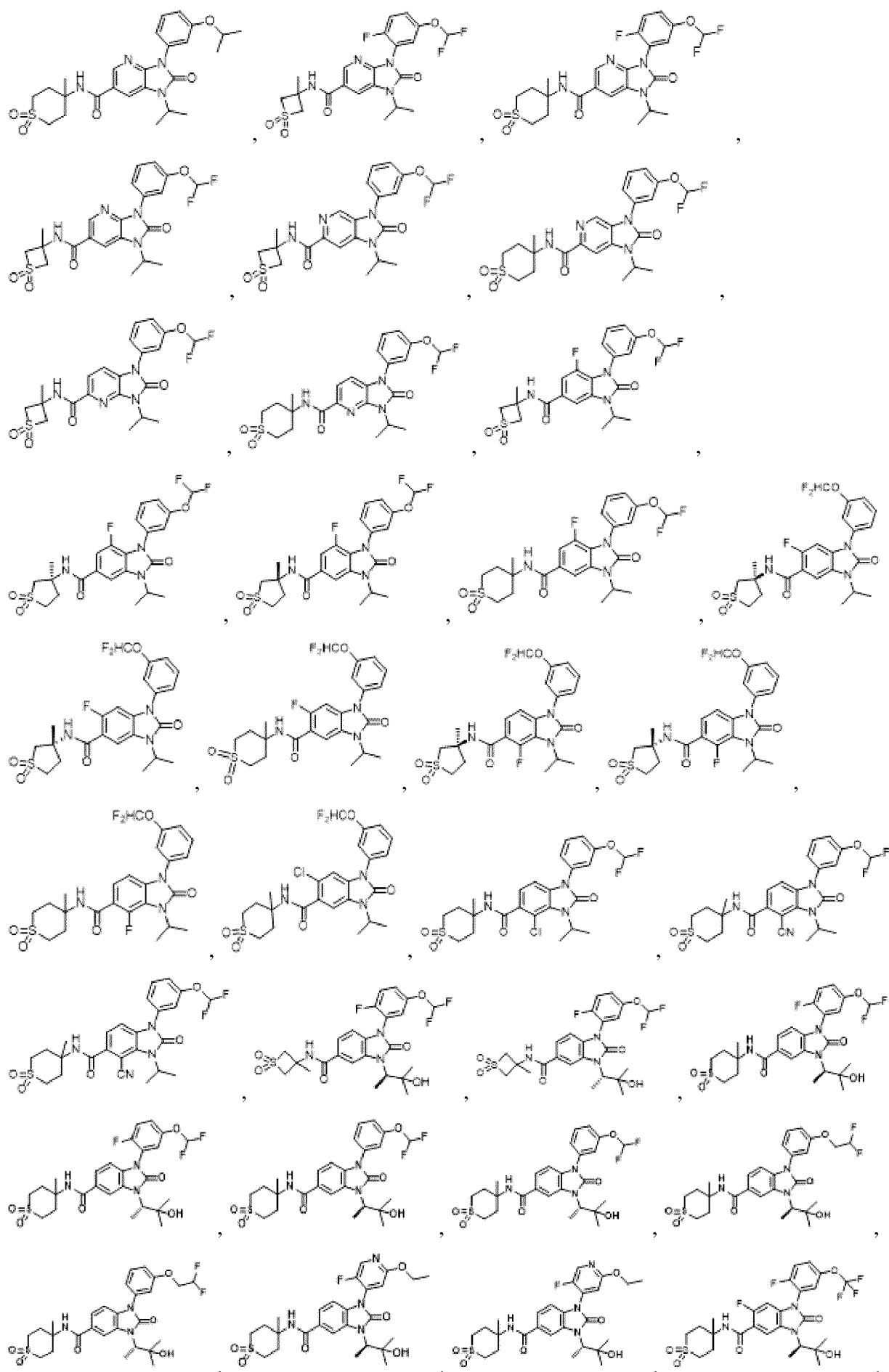


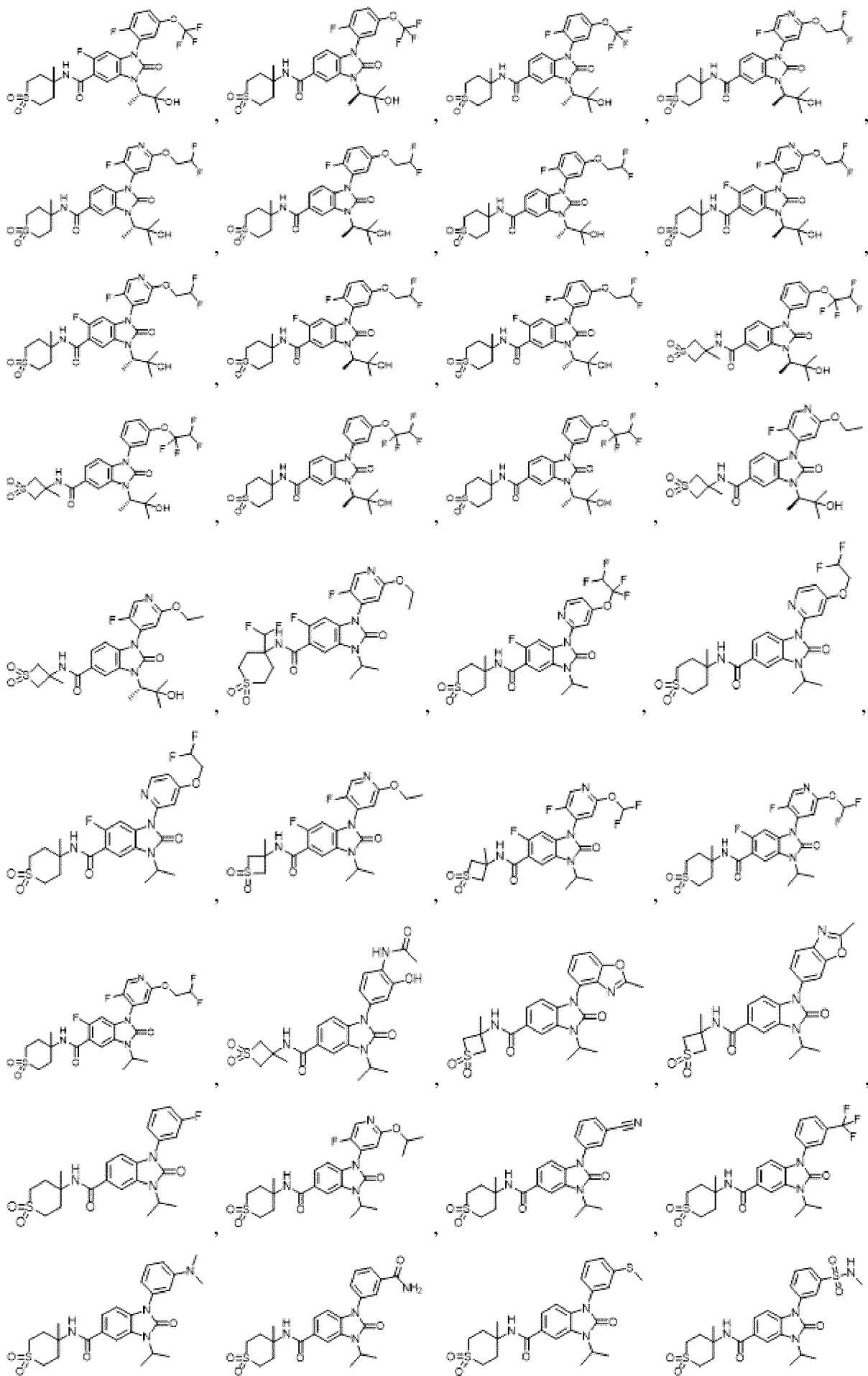
39. Соединение, выбранное из:

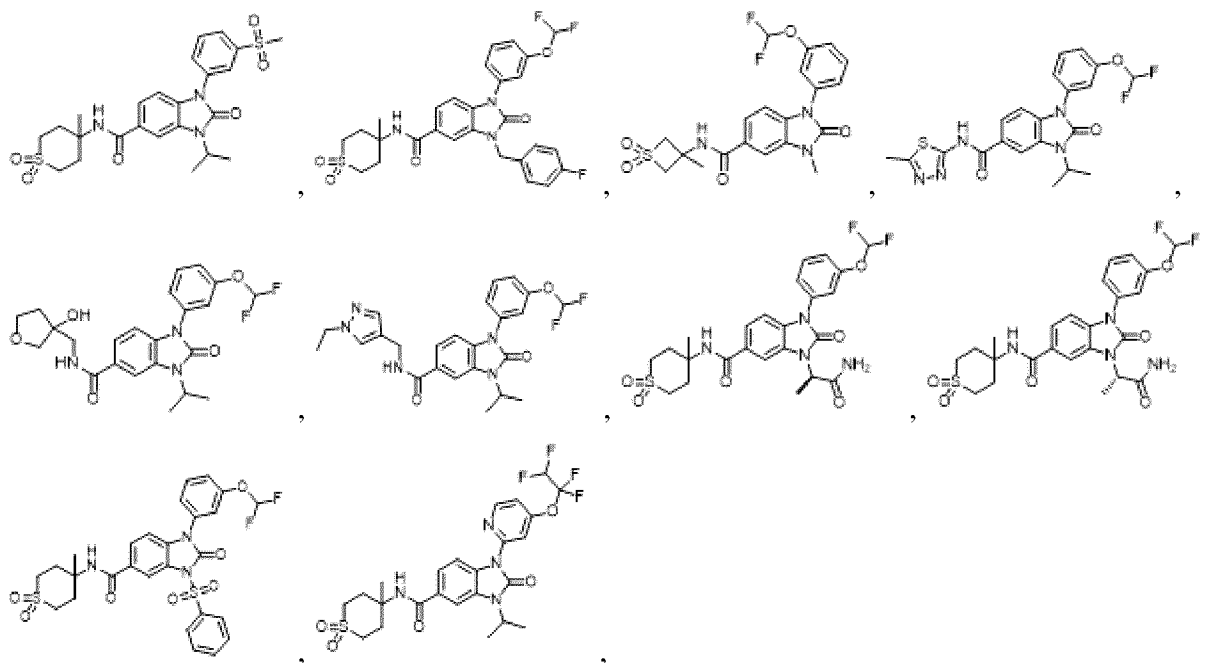












или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

(R)-1,3-бис(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-(4-фторфенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,

1-(3-изопропоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-(3-этоксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]бензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[4-(дифторметокси)-2-пиридил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-(3-циклопропилфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(циклопропокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(2,2-дифторциклопропил)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(2-гидрокси-1,2-диметилпропил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,4S)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

N-[(1S,2R)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-3-изопропил-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-циклобутил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-циклопентил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-циклопропил-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(3,3,3-трифторпропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(1,1-дифторпропан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(*втор*-бутил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксо-3-[3-(трифторметокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксо-3-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-этоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-изопропоксифенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[5-(дифторметокси)-2-фторфенил]-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-[3-(дифторметокси)фенил]-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксамид,

3-(3-(дифторметокси)фенил)-1-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксотиолан-3-ил]-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксотиан-4-ил)-2-оксобензимидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(5-(2,2-дифторэтокси)-2-фторфенил)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

N-(4-(дифторметил)-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(4-ацетиамидо-3-гидроксифенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-фторфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-цианофенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(диметиламино)фенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-карбамоилфенил)-3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилтио)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

3-изопропил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(4-фторбензил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((3-гидрокси-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(R)-3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

(S)-3-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-1-(3-(дифторметокси)-фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид или

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-3-(фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

41. Композиция для лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний и сердечной недостаточности, включающий в себя введение соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

42. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Способ лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний и сердечной недостаточности, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Применение соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, кардиоренальных заболеваний и сердечной недостаточности.

По доверенности