

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490286 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.19

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.20

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

(31) 63/224,793; 63/289,009  
(32) 2021.07.22; 2021.12.13  
(33) US  
(86) PCT/IB2022/056712  
(87) WO 2023/002409 2023.01.26  
(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:  
Бао Дэнхой, Го Фэнфэн (CN), Хесс  
Мэттью Джеймс, Хорнак Виктор,  
Джозеф Саджан, Киррейн, мл., Томас  
Мартин (US), Лю Бо, Линь Хайяо,  
Мяо Яньань (CN), Моузер Хейнц  
Эрнст, Папийон Жюльен (US), Цюй  
Ян, Ши Лэй (CN), Юань Цзюнь (US),  
Чжан Тэн (CN)

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

(57) В данном документе представлены соединения и композиции для лечения, контроля или предупреждения заболеваний, связанных с коронавирусной инфекцией. В частности, в данном документе представлены соединения, которые являются ингибиторами основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, способ синтеза таких соединений и способы применения таких соединений и композиций для лечения, контроля или предупреждения заболеваний, связанных с коронавирусной инфекцией.

A1

202490286

202490286

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580196EA/055

### СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/224793, поданной 22 июля 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/289009, поданной 13 декабря 2021 г., содержание каждой из которых настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечни последовательностей, которые были поданы в электронном виде в формате XML и настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате XML, созданная 30 июня 2022 года, называется PAT059164-WO-PCST Sequence listing.xml и ее размер составляет 3930 байт.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям для лечения, контроля и/или предупреждения заболеваний, связанных с коронавирусом инфекции. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами основной протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ), к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам синтеза таких соединений и к способам применения таких соединений и композиций для лечения, контроля или предупреждения заболеваний, связанных с коронавирусом инфекции.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

SARS-CoV-2 представляет собой вирус с единственной РНК с положительной полярностью, принадлежащий к роду *Coronavirus  $\beta$* . Длина генома SARS-CoV-2 составляет приблизительно 30 т. п. н., он содержит нетранслируемые области (UTR) на обоих концах и по меньшей мере 6 полных генов с открытыми рамками считывания (ORF). Из этих ORF ORF 1a/b непосредственно кодирует два полипротеина: полипротеин 1a (pp1a) и полипротеин 1ab (pp1ab). Эти полипептиды расщепляются основной протеазой ( $M^{pro}$ ), также известной как 3С-подобная протеаза (3CL $^{pro}$ ), и папаин-подобной протеазой (PL $^{pro}$ ) на 16 неструктурных белков (nsps). Эти nsps играют ключевые роли в образовании субгеномной РНК, которая кодирует четыре основных структурных белка, а именно поверхностный спайковый гликопротеин (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M) и нуклеокапсидный белок (N). Таким образом,  $M^{pro}$  играет жизненно важную роль в цикле репликации SARS-CoV-2. Следовательно, ингибирование активности  $M^{pro}$  может блокировать репликацию вируса и может обеспечить эффективный терапевтический подход для лечения COVID-19, заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, или заболеваний, вызываемых другими бета-коронавирусами.

Идентификация ингибиторов  $M^{pro}$  была предметом нескольких отчетов. Большинство этих ингибиторов являются пептидомиметиками и, как правило, происходят

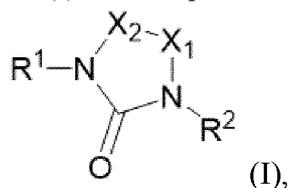
из ранее изученных ингибиторов протеазы Dai, W. et al. (2020) Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, 368(6497), 1331-1335; Zhang, L., et al. (2020) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412; Ma, C. et al. (2020) Bocoprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Research*, 30(8), 678-692; Jin, Z. et al. (2020) Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293).

Пептидомиметик, изначально разработанный для вируса SARS-CoV, в настоящее время применяется в клинических условиях в качестве внутривенно вводимого средства для лечения Covid-19 (Hoffman, R. L. et al. (2020). Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(21), 12725-12747).

В меньшем числе публикаций описаны непептидные низкомолекулярные ингибиторы (Riva, L. et al. (2020). Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature*, 586(7827), 113-119; Ghahremanpour, M. M. et al. (2020). Identification of 14 Known Drugs as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2. *ACS Med Chem Lett*, 11, 2526; Guenther, S. et al. (2021) X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abf7945>; Douangamath, A. et al. (2020). Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nature Communications*, 11(1):5047, однако сохраняется потребность в эффективных видах лечения заболеваний, вызываемых бета-коронавирусами, в особенности COVID-19.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следовательно, в одном аспекте настоящего изобретения представлено соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено в данном документе.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены способы лечения, предупреждения и/или контроля заболевания или нарушения, связанного с коронавирусной

инфекцией, где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, предупреждении или контроле, терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19, другие острые респираторные синдромы, нереспираторные коронавирусные синдромы и постинфекционные коронавирусные синдромы.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены способ\способы лечения, предупреждения и/или контроля заболевания или нарушения, связанного с коронавирусной инфекцией, где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, предупреждении или контроле, соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или контроля заболевания или нарушения, родственного коронавирусному заболеванию или нарушению.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или контроля COVID-19.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, предупреждении и/или контроле заболевания или нарушения, родственного коронавирусному заболеванию или нарушению.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, предупреждении и/или контроле COVID-19.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, предупреждении и/или контроле заболевания или нарушения, родственного коронавирусному заболеванию или нарушению.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, предупреждении и/или контроле COVID-19.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены наборы, содержащие соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения, предупреждения и/или контроля заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены наборы, содержащие соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения, предупреждения и/или контроля COVID-19.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены комбинации для лечения, предупреждения и/или контроля заболевания, родственного коронавирусу, где соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами. В определенных вариантах осуществления активное средство(средства) выбрано из нейтрализующего антитела и противовирусного средства. В определенных вариантах осуществления активное средство(средства) выбрано из нейтрализующего антитела, противовирусного средства и других средств, выбранных из алвелестата, лэнзилумаба, октагама, реместемцела-L, RPH-104+олокизумаб, буцилламина, CD24FC (МК-7110), традипитанта, ифенпродила, тоцилизумаба, леронлимаба, фенретинола, АТУР-1923, СУТО-205, АРН-01 и ампиона. В определенных вариантах осуществления нейтрализующее антитело выбрано из бамланивимаба, бамланивимаба+этесевимаб, бамланивимаба+VIR-7831, REGN-COV2, VIR-7831, AZD7442, регданвимаба/СТ-Р59, АРН 300, COVI-AM/STI-2020, VIR-7832, SAB-185, JS016/этесевимаба, С-135LS/С-144LS, ВРИ-196, ВРИ-198, SCTA-01, MW-33, DXP593, HFB-30132A, ADG20, COVI-GUARD (STI-1499) и реконвалесцентной плазмы, и противовирусные средства выбраны из ремдесивира, авигана/фавипиравира, EIDD-2801/молнупиравира, АТ-527, PF-00835231, PF-07321332, энсовибепан/DARПин, галидесивира, лопинавир-ритонавира, вируса (рибавирина), леговира, элсульфавирина, тимеросала, UNI91103, силмитасертиба/СХ-4945, RBT-9, АТ-301, транейроцина/нейросивира, опаганиба, АВХ-464, SNG001, алиспоривира, мезилата нафамостата, видофлудимуса/IMU-838, эмвододстата/PTC299, бреквинара, АТН-002, маравирока.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены комбинации для лечения, предупреждения и/или контроля заболевания, родственного коронавирусу, где соединение по настоящему изобретению применяют в комбинации с ремдесивиром (также известным как 2-этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат).

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На **фигуре 1** показана иллюстративная кривая порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) модификации А (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси Х показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного рентгеновского луча в виде импульсов выявленных фотонов.

На **фигуре 2** показана иллюстративная кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) модификации А (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси X показана температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси Y показана плотность теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с возрастающими эндотермическими пиками.

На **фигуре 3** показана иллюстративная кривая термогравиметрического анализа (TGA) модификации А (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси X показана температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси Y показана масса (потеря) образца в весовых процентах (весовых %).

На **фигуре 4** показана иллюстративная кривая порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) модификации В (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси X показан угол рассеяния в  $^{\circ}2$ -тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного рентгеновского луча в виде импульсов выявленных фотонов.

На **фигуре 5** показана иллюстративная кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) модификации В (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси X показана температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси Y показана плотность теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с возрастающими эндотермическими пиками.

На **фигуре 6** показана иллюстративная кривая термогравиметрического анализа (TGA) модификации В (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. По оси X показана температура в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), по оси Y показана масса (потеря) образца в весовых процентах (весовых %).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Определения

Термин "алкил", применяемый в данном документе, относится к полностью насыщенным разветвленным или прямой углеводородной цепи. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>алкил" или "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил", где термины "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил", "C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>алкил" и "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил", применяемые в данном документе, относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере 1 и не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода соответственно. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил и *n*-децил.

Термин "алкенил", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенным разветвленным или прямой углеводородной цепи, содержащей еще одну двойную связь. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой "C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>алкенил" или "C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкенил", где термины "C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>алкенил", "C<sub>2</sub>-

С<sub>8</sub>алкенил", "С<sub>2</sub>-С<sub>9</sub>алкенил" и "С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкенил", применяемые в данном документе, относятся к алкенильной группе, содержащей по меньшей мере 2 и максимум 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода соответственно. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, изобутенил, втор-бутенил, *трет*-бутенил, *n*-пентенил, изопентенил, *n*-гексенил, *n*-гептенил, *n*-октенил, *n*-ноненил и *n*-деценил.

Термин "алкокси", применяемый в данном документе, относится к -О-алкилу или -алкил-О-, где "алкил" является таким, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления алкоксигруппа представляет собой "С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкокси" или "С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкокси", где термины "С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси", "С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкокси" и "С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкокси", применяемые в данном документе, относятся к -О-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкилу или -О-С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкилу соответственно. Неограничивающие примеры "алкоксигрупп" включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси, изопентокси, гексокси, гептокси, октокси, нонокси и декокси.

Термин "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил", применяемый в данном документе, относится к полностью насыщенному моноциклическому углеводородному кольцевому системе, содержащему 3-8 атомов углерода в качестве членов кольца. Неограничивающие примеры таких "С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкильных групп" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "бициклический С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил", применяемый в данном документе, относится к полностью насыщенному конденсированному бициклическому углеводородному кольцевому системе, содержащему 3-8 атомов углерода в качестве членов кольца, или термин "бициклический С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил", применяемый в данном документе, относится к полностью насыщенному мостиковому бициклическому углеводородному кольцевому системе, содержащему 3-8 атомов углерода в качестве членов кольца, или термин "бициклический С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил", применяемый в данном документе, относится к полностью насыщенному спиробициклическому углеводородному кольцевому системе, содержащему 3-8 атомов углерода в качестве членов кольца. Неограничивающие примеры таких "бициклических С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкильных" групп включают бицикло[1.1.1]пентанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[2.3]гексанил и т. п.

Термин "С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкенил", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенному (но не ароматическому) моноциклическому углеводородному кольцевому системе, содержащему 5-6 атомов углерода в качестве членов кольца. Неограничивающие примеры "С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкенила", применяемые в данном документе, включают циклопент-1-енил, циклопента-1,3-диенил, циклогекс-1-енил и циклогекса-1,3-диенил.

Термин "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилфенил", применяемый в данном документе, относится к С<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>алкилу, определенному выше, который замещен фенильной группой. Неограничивающий пример C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенила представляет собой бензил.

Термин "галогеналкил", применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, определенной в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода алкила заменен галогеновой группой (определенной в данном документе). Галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил, тригалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один атом йода, брома, хлора или фтора в алкильной группе. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогеновых групп в алкиле. Как правило, полигалогеналкил содержит не более 6, или 4, или 3, или 2 галогеновых групп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена, например, трифторметилу. Предпочтительные галогеналкильные группы, если не указано иное, включают монофтор-, дифтор- и трифторзамещенные метильные и этильные группы, например, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил", применяемый в данном документе, относится к соответствующему "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилу", определенному в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила" замещен галогеновой группой (определенной в данном документе). C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы могут представлять собой моно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы содержат один атом йода, один атом брома, один атом хлора или один атом фтора. Более того, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы могут представлять собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>дигалогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы могут содержать два атома галогена, независимо выбранные из йода, брома, хлора или фтора. Кроме того, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы могут представлять собой поли-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, где такие C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию из двух или более разных атомов галогена. Такой поли-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил может представлять собой пергалоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, где все атомы водорода в соответствующем C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиле замещены атомами галогена, и атомы галогена могут быть одинаковыми или могут представлять собой комбинацию разных атомов галогена. Неограничивающие примеры "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкильных" групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил.

Термин "галогеналкокси", применяемый в данном документе, относится к группе -O-галогеналкил, где термин "галогеналкил" является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси,

пентафторэтокси, гептафторпропокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси. Пергалогеналкокси относится к алкокси, у которого все атомы водорода, замещены атомами галогена, например, трифторметокси. Предпочтительные галогеналкоксигруппы, если не указано иное, включают монофтор-, дифтор- и трифторзамещенные метокси- и этоксигруппы, например  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$  и  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

Термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкокси", применяемый в данном документе, относится к группе  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкил, где термин  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкоксигрупп" включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, пентафторэтокси, гептафторпропокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, фторэтокси, дифторэтокси, трифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси.

Термины "галогено" или "галоген", применяемые в данном документе, относятся к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

Термин "гетероатомы", применяемый в данном документе, относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S).

Термин "гетероарил", применяемый в данном документе, относится к ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными. Термин "гетероарил", применяемый в данном документе, также относится к ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько членов кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, где  $\text{R}^6$  является таким, как определено в данном документе. Гетероарильные группы могут представлять собой моноциклические кольцевые системы или конденсированные бициклические кольцевые системы. Моноциклические гетероарильные кольца содержат от 5 до 6 атомов кольца. Бициклические гетероарильные кольца содержат от 7 до 12 атомов-членов кольца. Бициклические гетероарильные кольца включают такие кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с фенильным кольцом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают бензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, циннолинил, фуразанил, фурил, имидазолил, индолил, индолизинил, индазолил, изоиндолил, изохинолинил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксаиндолил, оксадиазолил (включая 1,3,4-оксадиазолил и 1,2,4-оксадиазолил), пуринил, пиразолил, пирролил, фталазинил, пиридил (включая 2-, 3- и 4-пиридил), пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хиноксалинил, хинолинил, хиназолинил, тетразинил, тетразолил, тетразоло[1,5-а]пиридинил, тиазолил, тиадиазолил (включая 1,3,4-тиадиазолил), тиенил, триазилил и триазолил.

Термин "5- или 6-членный гетероарил", применяемый в данном документе, относится к ароматической 5- или 6-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, где  $\text{R}^6$  является

таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры таких 5- или 6-членных гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, тетразолил, пиридил (включая 2-, 3- и 4-пиридил), пиридазинил, пиразинил и пиримидинил. В определенных вариантах осуществления термин "5- или 6-членный гетероарил", применяемый в данном документе, также относится к ароматической 5- или 6-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры таких 5- или 6-членных гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил (включая 2-, 3- и 4-пиридил), пиридазинил, пиразинил и пиримидинил.

Термин "6-членный гетероарил", применяемый в данном документе, относится к ароматической 6-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких 6-членных гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают пиридил (включая 2-, 3- и 4-пиридил), пиридазинил, пиразинил и пиримидинил.

Термин "5-членный гетероарил", применяемый в данном документе, относится к ароматической 5-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры таких 5-членных гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил и тетразолил. В определенных вариантах осуществления термин "5-членный гетероарил", применяемый в данном документе, также относится к ароматической 5-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры таких 5-членных гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил и триазолил.

Термин "9- или 10-членный бициклический гетероарил", применяемый в данном документе, относится к 9- или 10-членной конденсированной бициклической ароматической кольцевой системе, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Неограничивающие примеры таких бициклических гетероарильных групп, применяемых в данном документе, включают индолил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, пуринил, фталазинил, нафтиридинил, хиназолинил, циннолинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 1*H*-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиразинил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил, бензоксазолил,

бензимидазолил, имидазопиридинил, бензо[с]изоксазолил и бензотиазолил.

Термин "4-7-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 4-7-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 4-6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают азетадинил (который включает азетадин-1-ил, азетадин-2-ил и азетадин-3-ил), оксетанил (который включает оксетан-2-ил, оксетан-3-ил и оксетан-4-ил), тиетанил (который включает тиетан-2-ил, тиетан-3-ил и тиетан-4-ил), пирролидинил (который включает пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил и пирролидин-5-ил), тетрагидрофуранил (который включает тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил и тетрагидрофуран-5-ил), тетрагидротиенил (который включает тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил и тетрагидротиен-5-ил), пиперидинил (который включает пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил и пиперидин-6-ил), тетрагидропиранил (который включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил и тетрагидропиран-6-ил), тетрагидротиопиранил (который включает тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил и тетрагидротиопиран-6-ил), пиперазинил (который включает пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил и пиперазин-6-ил), морфолинил (который включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил и морфолин-6-ил), тиоморфолинил (который включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил и тиоморфолин-6-ил), оксатианил (который включает оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил и оксатиан-6-ил), дитианил (который включает дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил и дитиан-6-ил), диоксоланил (который включает диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил и диоксолан-5-ил), тиоксанил (который включает тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил и тиоксан-5-ил), дитиоланил (который включает дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил и дитиолан-5-ил) и пиразолидинил (который включает пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил), азепанил, диазепанил, триазепанил, озазепанил, оксадиазепанил, оксепанил, тиепанил, тиазепанил и тиадиазепанил.

Термин "3-6-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 3-6-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 3-6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают оксиранил, азиридилил, тииранил, азетадинил (который включает азетадин-1-ил, азетадин-2-ил и

азетадин-3-ил), оксетанил (который включает оксетан-2-ил, оксетан-3-ил и оксетан-4-ил), тиетанил (который включает тиетан-2-ил, тиетан-3-ил и тиетан-4-ил), пирролидинил (который включает пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил и пирролидин-5-ил), тетрагидрофуранил (который включает тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил и тетрагидрофуран-5-ил), тетрагидротиенил (который включает тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил и тетрагидротиен-5-ил), пиперидинил (который включает пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил и пиперидин-6-ил), тетрагидропиранил (который включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил и тетрагидропиран-6-ил), тетрагидротиопиранил (который включает тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил и тетрагидротиопиран-6-ил), пиперазинил (который включает пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил и пиперазин-6-ил), морфолинил (который включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил и морфолин-6-ил), тиоморфолинил (который включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил и тиоморфолин-6-ил), оксатианил (который включает оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил и оксатиан-6-ил), дитианил (который включает дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил и дитиан-6-ил), диоксоланил (который включает диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил и диоксолан-5-ил), тиоксанил (который включает тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил и тиоксан-5-ил), дитиоланил (который включает дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил и дитиолан-5-ил), пиразолидинил (который включает пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил), гексагидропиридазинил и гексагидропиримидинил.

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 4-6-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 4-6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают азетадинил (который включает азетадин-1-ил, азетадин-2-ил и азетадин-3-ил), оксетанил (который включает оксетан-2-ил, оксетан-3-ил и оксетан-4-ил), тиетанил (который включает тиетан-2-ил, тиетан-3-ил и тиетан-4-ил), пирролидинил (который включает пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил и пирролидин-5-ил), тетрагидрофуранил (который включает тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил и тетрагидрофуран-5-ил), тетрагидротиенил (который включает тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил и тетрагидротиен-5-ил), пиперидинил (который включает пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил и пиперидин-6-ил), тетрагидропиранил (который включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил,

тетрагидропиран-5-ил и тетрагидропиран-6-ил), тетрагидротиопиранил (который включает тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил и тетрагидротиопиран-6-ил), пиперазинил (который включает пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил и пиперазин-6-ил), морфолинил (который включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил и морфолин-6-ил), тиоморфолинил (который включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил и тиоморфолин-6-ил), оксатианил (который включает оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил и оксатиан-6-ил), дитианил (который включает дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил и дитиан-6-ил), диоксоланил (который включает диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил и диоксолан-5-ил), тиоксанил (который включает тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил и тиоксан-5-ил), дитиоланил (который включает дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил и дитиолан-5-ил), пиразолидинил (который включает пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил), гексагидропиридазинил и гексагидропиримидинил.

Термин "5- или 6-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 5- или 6-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 5- или 6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают пирролидинил (который включает пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил и пирролидин-5-ил), тетрагидрофуранил (который включает тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил и тетрагидрофуран-5-ил), тетрагидротиенил (который включает тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил и тетрагидротиен-5-ил), пиперидинил (который включает пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил и пиперидин-6-ил), тетрагидропиранил (который включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил и тетрагидропиран-6-ил), тетрагидротиопиранил (который включает тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил и тетрагидротиопиран-6-ил), пиперазинил (который включает пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил и пиперазин-6-ил), морфолинил (который включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил и морфолин-6-ил), тиоморфолинил (который включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил и тиоморфолин-6-ил), оксатианил (который включает оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил и оксатиан-6-ил), дитианил (который включает дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил и дитиан-6-ил), диоксоланил (который включает диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил и диоксолан-5-ил), тиоксанил (который включает тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил и тиоксан-5-ил), дитиоланил (который включает дитиолан-2-ил,

дитиолан-4-ил и дитиолан-5-ил), пиразолидинил (который включает пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил и пиразолидин-5-ил), гексагидропиридазинил и гексагидропиримидинил.

Термин "6-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 6-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают пиперидинил (который включает пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил и пиперидин-6-ил), тетрагидропиранил (который включает тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил и тетрагидропиран-6-ил), тетрагидротиопиранил (который включает тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил и тетрагидротиопиран-6-ил), пиперазинил (который включает пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил и пиперазин-6-ил), морфолинил (который включает морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил и морфолин-6-ил), тиоморфолинил (который включает тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил и тиоморфолин-6-ил), оксатианил (который включает оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил и оксатиан-6-ил), дитианил (который включает дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил и дитиан-6-ил), тиоксанил (который включает тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил и тиоксан-5-ил), гексагидропиридазинил и гексагидропиримидинил.

Термин "3-членный гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, относится к 3-членному насыщенному углеводородному кольцу, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 3-членных гетероциклоалкильных групп, применяемых в данном документе, включают оксиранил, азиридинил и тииранил.

Термин "5- или 6-членный гетероциклил", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенной (но не ароматической) 5- или 6-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2 или 3 члена кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления термин "5- или 6-членный гетероциклил", применяемый в данном документе, также относится к частично насыщенной 5- или 6-членной моноциклической кольцевой системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил необязательно замещен оксо. 5- или 6-членная

гетероциклическая группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 5- или 6-членных гетероциклических групп, применяемых в данном документе, включают 1,2-дигидропиридинил и 2,3-дигидро-1H-пирролил.

Термин "6-членный гетероциклический", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенному (но не ароматическому) 6-членному моноциклическому кольцевому системе, где каждый из 1, 2 или 3 члена кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления термин "6-членный гетероциклический", применяемый в данном документе, также относится к частично насыщенному 6-членному моноциклическому кольцевому системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 6-членный гетероциклический необязательно замещен оксо. 6-членная гетероциклическая группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 6-членных гетероциклических групп, применяемых в данном документе, включают 1,2-дигидропиридинил.

Термин "5-членный гетероциклический", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенному (но не ароматическому) 5-членному моноциклическому кольцевому системе, где каждый из 1, 2 или 3 члена кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления термин "5-членный гетероциклический", применяемый в данном документе, также относится к частично насыщенному 5-членному моноциклическому кольцевому системе, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 5-членный гетероциклический необязательно замещен оксо. 5-членная гетероциклическая группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 5-членных гетероциклических групп, применяемых в данном документе, включают 2,3-дигидро-1H-пирролил.

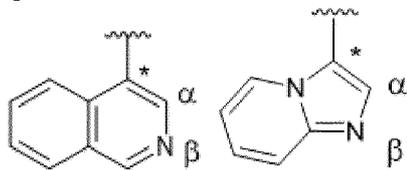
Термин "9- или 10-членный бициклический гетероциклический", применяемый в данном документе, относится к частично насыщенному (но не ароматическому) 9- или 10-членному бициклическому кольцевому системе, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O или S, где R<sup>6</sup> является таким, как определено в данном документе. C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 9- или 10-членных бициклических гетероциклических групп, применяемых в данном документе, включают изохроманил, 1,2-дигидрохинолинил, 3a,7a-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридинил и 3a,7a-дигидро-1H-индазолил.

Термин "оксо", применяемый в данном документе, относится к группе =O.

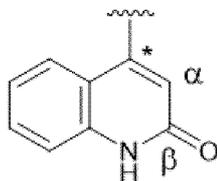
Термин "спироприсоединенный", применяемый в данном документе, относится к присоединению одной кольцевой системы к другой кольцевой системе посредством одного

атома углерода, общего для обоих колец.

Термин "расположенный в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения", применяемый в данном документе, относится к расположению гетероатома или заместителя относительно точки присоединения  $R^2$  к остальной части молекулы. В качестве примера, в структурах ниже гетероатом N расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, обозначенной звездочкой (\*):



Аналогично, в структуре ниже атом углерода, который является членом кольца, замещенным оксо, расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, обозначенной звездочкой (\*):



Термин "изомеры", применяемый в данном документе, относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются расположением и конфигурацией атомов. Также применяемый в данном документе термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к атому углерода, который является хиральным центром. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении со своим партнером, представляющим собой их зеркальное отображение, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые являются совпадающими при наложении со своим партнером, представляющим собой их зеркальное отображение. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин используется для обозначения рацемической смеси, если это необходимо. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть указана либо как *R*, либо как *S*. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть

обозначены как (+) или как (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет с длиной волны D линии натрия. Некоторые соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько асимметричных центров или осей и могут, таким образом, быть источником энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые можно определить в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель", применяемый в данном документе, включает любые и все растворители, дисперсионные среды, средства для нанесения покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, средства, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители, ароматизирующие средства, красители и т. п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, в терапевтических или фармацевтических композициях предполагается его применение.

Термин "необязательно замещенный", применяемый в данном документе, означает незамещенный или замещенный заместителем(заместителями), указанными далее.

Термин "заболевание, родственное коронавирусу" означает заболевание, вызываемое представителем семейства коронавирусов (т. е. может принадлежать к семейству *Coronaviridae*). Коронавирусы (CoV) представляют собой вирусы, содержащие РНК с положительной полярностью цепи, которые под электронным микроскопом имеют вид короны вследствие наличия спайковых гликопротеинов на оболочке. Любой представитель семейства коронавирусов (например, принадлежащий к родам альфа-коронавирус, бета-коронавирус, дельта-коронавирус или гамма-коронавирус), который характеризуется респираторным компонентом, рассматривается в способах и путях применения, описанных в данном документе. В качестве неограничивающего набора примеров респираторный вирус может представлять собой бета-коронавирус, такой как коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV), OC43 и HKU1 или альфа-коронавирус, такой как 229E и NL63. Респираторный вирус также может представлять собой коронавирус, отличный от SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, OC43, HKU1, 229E или NL63. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается широкий диапазон клинической тяжести, которая варьируется от бессимптомной до тяжелой формы интерстициальной пневмонии, которая может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), тяжелой формы острого повреждения легкого (ALI), формы диффузного альвеолярного повреждения, и

представляет собой серьезное состояние, поражающее легкие, которое вызывает низкую оксигенацию крови и дыхательную недостаточность и/или полиорганную недостаточность (MOF), сопутствующие симптомы и смерть. Клинические симптомы пациентов с COVID-19 включают лихорадку, кашель, усталость, потерю обоняния и одышку в течение 2-14 дней после заражения. SARS-CoV-2 использует тот же рецептор, что и SARS-CoV, ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), и распространяется главным образом через респираторный тракт. Цитокиновое профилирование пациентов с тяжелой формой COVID-19 демонстрирует повышенные уровни интерлейкина (IL)-2, IL-7, IL-6, IL-1, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, индуцируемого интерфероном- $\gamma$  белка 10, моноцитного хемоаттрактантного белка 1, макрофагального воспалительного белка 1- $\alpha$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

Термины "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования", используемые в данном документе, относятся к снижению степени проявления или подавлению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или к значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

Термин "субъект", применяемый в данном документе, может относиться к животному. Животное может представлять собой млекопитающее. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще одних вариантах осуществления субъектом является человек. За исключением случаев, когда это отмечено, термины "пациент" или "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления относятся к уменьшению тяжести заболевания или нарушения (т. е. к замедлению, или остановке, или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или уменьшению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" означают модулирование заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизацию явного симптома), либо физиологически (например, стабилизацию физического параметра), либо и то, и другое.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или к задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

Применяемые в данном документе, и, если не указано иное, термины "контролировать", "осуществление контроля" и "контроль" охватывают предупреждение

рецидива указанного заболевания или нарушения у пациента, который уже страдал заболеванием или нарушением, и/или увеличение времени, в течение которого у пациента, который страдал заболеванием или нарушением, сохраняется ремиссия. Термины охватывают модуляцию порога, развития и/или продолжительности заболевания или нарушения или изменение способа ответа пациента на заболевание или нарушение.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчать симптомы, контролировать состояние, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения, контроля и/или уменьшения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного основной протеазой SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), или (ii) ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), или опосредованного ею, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>); или (2) снижения или ингибирования активности основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>). В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>).

Термин "совместное введение" относится к присутствию двух активных средств в крови индивидуума. Активные средства, которые вводятся совместно, могут доставляться одновременно или последовательно.

Применяемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

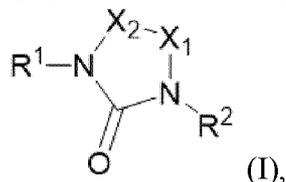
Если не указано иное, термины "соединение по настоящему изобретению", "соединения по настоящему изобретению", "соединение по настоящему изобретению" или "соединения по настоящему изобретению" относятся к соединению или соединениям формулы (I) или ее подформул, таких как формула (I-a), формула (I-b), формула (I-c), формула (I-d), формула (I-e), формула (I-f), формула (I-g), формула (I-h) и формула (I-i), и к иллюстративным соединениям, и к их солям, а также ко всем их стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры).

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты

осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

**Соединения по настоящему изобретению**

В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль,



где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ , и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S,  $S=O$  или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S,  $S=O$  или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

viii) спироприсоединенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ix) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

x)  $C_5$ - $C_6$ циклоалкенила

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический

гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i)  $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ ;

ii) бензила, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

iii) 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

iv) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

v) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

vi) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

vii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

viii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с  $NR^6$  в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

ix) 5- или 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с  $NR^6$  в качестве члена кольца, который

расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероцикл лил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл лил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероцикл лил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

x) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероцикл лил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероцикл лил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероцикл лил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероцикл лил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероцикл лил замещен 1 или 2 оксо, 9- или 10-членный гетероцикл лил или не замещен, или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

xiii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xiv) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл лил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероцикл лил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xv) 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероцикл лил дополнительно содержит 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероцикл лил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен оксо;

xvi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл лил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл лил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен

1 или 2 оксо;

xvii) 6-членного гетероциклила, где 1 член кольца выбран из  $NR^6$ , и где 6-членный гетероциклил замещен оксо;

xviii) 6-членного гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероарил содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

xix) 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 10-членный гетероциклил не замещен, или 10-членный гетероциклил замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен дополнительным оксо;

$R^{3a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{3b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{4b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой H, -C(=O) $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из -CN, -OH, - $NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенила, - $SF_5$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила, -C(=O) $N(R^7)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен CN,  $NH_2$  или OH, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси, - $S(=O)_2N(R^7)_2$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ галогеналкила, - $S(=O)_2C_3$ - $C_6$ циклоалкила, -C(=O) $R^7$ , -C(=O) $N(R^7)_2$ ,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -OH, CN или -C(=O)OH;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен OH или  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

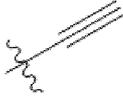
$R^8$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $NR^{10}R^{11}$ , -C(=O) $N(R^7)_2$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -OH или - $N(R^7)_2$ ;

$R^{10}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным, или - $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкил;

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O) $N(R^7)_2$ , -C(=O)OH, -

$N(R^7)_2$ , -CN, -OH, - $S(=O)_2R^6$ , - $S(=O)_2R^7$ , - $S(=O)_2N(R^7)_2$ , , галогена, фенила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $NH_2$ , CN или OH, и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или

замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из ОН;

$R^{13}$  представляет собой Н,  $-C(=O)N(R^7)_2$  или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероцикла, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ii) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S, и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

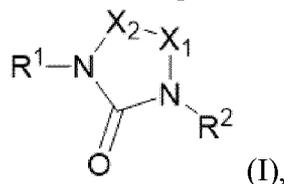
и

каждая  $R^{15}$  независимо выбрана из группы, состоящей из CN,  $NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)C(=O)OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , ОН и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

при условии, что по меньшей мере один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  или  $R^{4b}$  не представляет собой Н.

В данном документе описаны различные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления. Следующие пронумерованные варианты осуществления являются иллюстративными для соединений формулы (I) по настоящему изобретению.

**Вариант осуществления 1.** Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , О и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или

замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ , и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

viii) спироприсоединенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ix) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

x)  $C_5$ - $C_6$ циклоалкенила

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из

i)  $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ ;

ii) бензила, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

iii) 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

iv) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

v) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где

10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

vi) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

vii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

viii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

ix) 5- или 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

x) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или

4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

xiii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xiv) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xv) 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероцикл дополнительно содержит 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен оксо;

xvi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xvii) 6-членного гетероциклила, где 1 член кольца выбран из NR<sup>6</sup>, и где 6-членный гетероцикл замещен оксо;

xviii) 6-членного гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероарил содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

и

xix) 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 10-членный гетероцикл не замещен, или 10-членный гетероцикл замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен дополнительным оксо;

$R^{3a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{3b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{4b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой H, -C(=O) $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из -CN, -OH, - $NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенила, - $SF_5$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила, -C(=O) $N(R^7)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен CN,  $NH_2$  или OH, и

где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;  
 каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-S(=O)_2C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $-OH$ ,  $CN$  или  $-C(=O)OH$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $OH$  или  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

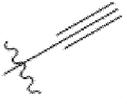
$R^8$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-OH$  или  $-N(R^7)_2$ ;

$R^{10}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным, или  $-S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкил;

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-$

$N(R^7)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ , , галогена, фенила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $NH_2$ ,  $CN$  или  $OH$ , и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $OH$ ;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-C(=O)N(R^7)_2$  или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из

i) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ii) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

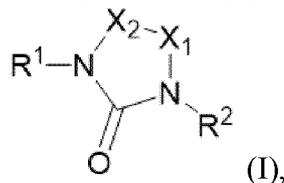
и

каждая  $R^{15}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)C(=O)OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца

независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным;

при условии, что по меньшей мере один из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> или R<sup>4b</sup> не представляет собой H.

**Вариант осуществления 2.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где

X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>, C=O или NR<sup>3c</sup>;

X<sub>2</sub> представляет собой CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> или C=O;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

- i) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- ii) спироприсоединенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- iii) бициклического C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- v) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- vi) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным;
- vii) C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;
- viii) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил необязательно замещен оксо;
- ix) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;
- x) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i)  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CHR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

ii) бензила, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iii) 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iv) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

v) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

vi) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

vii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

viii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

ix) 5- или 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с  $\text{NR}^6$  в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

x) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с  $\text{NR}^6$  в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

xiii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xiv) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xv) 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероциклил дополнительно содержит 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен оксо;

xvi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный

бициклический гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xvii) 6-членного гетероцикла, где 1 член кольца выбран из  $NR^6$ , и где 6-членный гетероцикл замещен оксо;

xviii) 6-членного гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероарил содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

xix) 10-членного бициклического гетероцикла с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 10-членный гетероцикл не замещен, или 10-членный гетероцикл замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен дополнительным оксо;

$R^{3a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{3b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,

$C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{4b}$  представляет собой  $H$ ,  $-CN$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой  $H$ ,  $-C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $CN$ ,  $NH_2$  или  $OH$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $-OH$ ,  $CN$  или  $-C(=O)OH$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $H$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

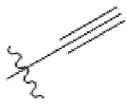
$R^8$  представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-OH$  или  $-N(R^7)_2$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $H$  или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{11}$  представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным, или  $-S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкил;

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,

$N(R^7)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ , , галогена, фенила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $NH_2$ ,  $CN$  или  $OH$ , и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены

1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-C(=O)N(R^7)_2$  или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероцикла, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ii) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

каждая  $R^{15}$  независимо выбрана из группы, состоящей из CN,  $NH_2$ , -OH,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)C(=O)OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

при условии, что по меньшей мере один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  или  $R^{4b}$  не представляет собой H.

**Вариант осуществления 3.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ , и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероцикла, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y

представляет собой  $\text{NR}^6$ , O, S, S=O или  $\text{S}(=\text{O})_2$ , и Z представляет собой  $\text{NR}^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$  и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероцикла, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $\text{NR}^6$ , O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-4 группами  $\text{R}^5$ ;

viii) спироприсоединенного  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $\text{R}^5$ ;

ix) бициклического  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $\text{R}^5$ ;

x)  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ циклоалкенила

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $\text{R}^5$ ;

$\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из:

i)  $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CHR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

ii) бензила, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

iii) 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

iv) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

v) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

vi) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $\text{R}^{12}$ ;

vii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене

кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

viii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

ix) 5- или 6-членного гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

x) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

xiii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xiv) 5- или 6-членного гетероцикла, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xv) 6-членного гетероцикла с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероцикл дополнительно содержит 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен оксо;

xvi) 9- или 10-членного бициклического гетероцикла, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

xvii) 6-членного гетероцикла, где 1 член кольца выбран из NR<sup>6</sup>, и где 6-членный гетероцикл замещен оксо;

xviii) 6-членного гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероарил содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

и

xix) 10-членного бициклического гетероцикла с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 10-членный гетероцикл не замещен, или 10-членный гетероцикл замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен дополнительным оксо;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или NH<sub>2</sub>;

R<sup>3b</sup> представляет собой H, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ , CN или  $NH_2$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ , CN или  $NH_2$ ;

$R^{4b}$  представляет собой H,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ , CN или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой H,  $-C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен CN,  $NH_2$  или OH, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-S(=O)_2C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $-OH$ , CN или  $-C(=O)OH$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен OH или  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

$R^8$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не

замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-OH$  или  $-N(R^7)_2$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $H$  или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{11}$  представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $-S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкил;

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ , -

$N(R^7)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ , , галогена, фенила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $NH_2$ ,  $CN$  или  $OH$ , и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $OH$ ;

$R^{13}$  представляет собой  $H$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ii) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

каждая  $R^{15}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)C(=O)OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 4.** Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер,

где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

v) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

viii) спироприсоединенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

ix) бициклического C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

x) C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

ii) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iv) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

v) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

vi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

viii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ix) 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 10-членный

гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен дополнительным оксо;

$R^{3a}$  представляет собой  $-CN$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{3b}$  представляет собой  $H$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{4a}$  представляет собой  $H$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{4b}$  представляет собой  $H$ ,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $CN$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ ,  $CN$  или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой  $H$ ,  $-C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2$ - $C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,

О и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, О и S, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен CN, NH<sub>2</sub> или OH, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>9</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -OH, CN или -C(=O)OH;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sup>8</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, О и S, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>9</sup>;

каждая R<sup>9</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -OH или -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>10</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>11</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным, или -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

каждая R<sup>12</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -

N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OH, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, , галогена, фенила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, О и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, О и S, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен NH<sub>2</sub>, CN или OH, и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH;

и

каждая R<sup>15</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из CN, NH<sub>2</sub>, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)C(=O)OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, О и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, О и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 5.** Соединение по варианту осуществления 4, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N и  $NR^6$ , где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ ;

и

viii) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

ii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

$R^{3a}$  представляет собой -CN;

$R^{3b}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{4a}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{4b}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из CN, -OH,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ -

$C_8$ циклоалкила, который является незамещенным, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен OH;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $S(=O)_2C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-S(=O)_2C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $-C(=O)R^7$ ,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен -OH;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H, и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который не замещен или замещен OH или  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

и

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CN$ ,  $-S(=O)_2R^7$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного OH.

**Вариант осуществления 6.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ .

**Вариант осуществления 7.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ .

**Вариант осуществления 8.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_1$  представляет собой  $C=O$ .

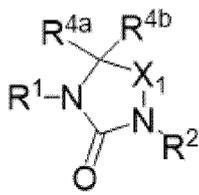
**Вариант осуществления 9.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_1$  представляет собой  $NR^{3c}$ .

**Вариант осуществления 10.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ .

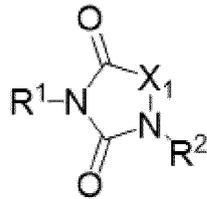
**Вариант осуществления 11.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$ .

**Вариант осуществления 12.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X_2$  представляет собой  $C=O$ .

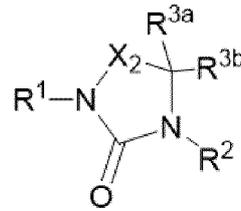
**Вариант осуществления 13.** Соединение формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединения, характеризующегося структурой следующих подформул (формула (I-a), формула (I-b), формула (I-c), формула (I-d), формула (I-e), формула (I-f) и формула (I-g):



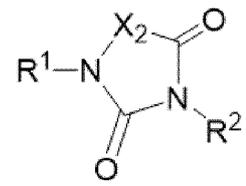
(I-a)



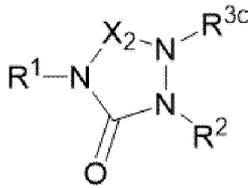
(I-b)



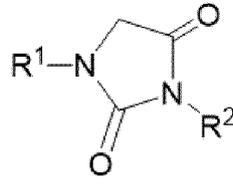
(I-c)



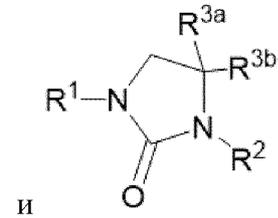
(I-d)



(I-e)

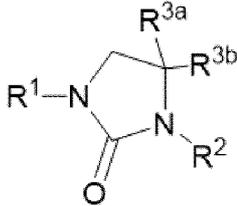


(I-f)



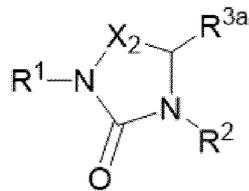
(I-g).

**Вариант осуществления 14.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединения, характеризующегося структурой формулы (I-g),

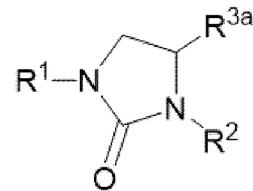


(I-g).

**Вариант осуществления 15.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединения, характеризующегося структурой формулы (I-h) или формулы (I-i), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера,

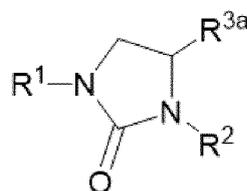


(I-h)



(I-i).

**Вариант осуществления 16.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединения, характеризующегося структурой формулы (I-i), или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера,



(I-i).

**Вариант осуществления 17.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-6}CHR^{13}R^{14}$ .

**Вариант осуществления 18.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $-CHR^{13}R^{14}$ .

**Вариант осуществления 19.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой бензил, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 20.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой бензил, который не замещен или замещен 1 группой  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 21.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 22.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, где 1 член кольца выбран из N, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 23.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 24.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пирид-3-ил, который не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 25.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

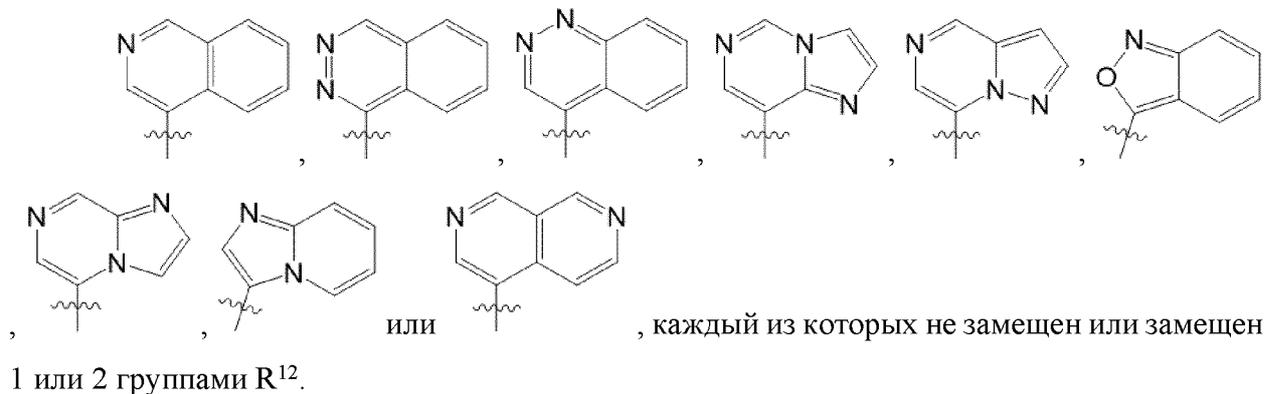
**Вариант осуществления 26.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$  и O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 27.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой изохинолинил, фталазинил, циннолинил, имидазо[1,2-с]пиримидинил, пиразоло[1,5-

а)пиразинил, бензо[с]изоксазоллил, имидазо[1,2-а]пиразинил, имидазо[1,2-а]пиридинил или нафтиридинил, каждый из которых не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 28.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой изохинолин-4-ил, фталазин-4-ил, циннолин-4-ил, имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил, пиазоло[1,5-а]пиразин-7-ил, бензо[с]изоксазол-3-ил, имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил или нафтиридин-4-ил, каждый из которых не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 29.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой



**Вариант осуществления 30.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой изохинолинил, который не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 31.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой изохинолин-4-ил, который не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 32.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 33.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой изохинолин-4-ил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 34.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который является незамещенным.

**Вариант осуществления 35.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой фталазинил, который не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 36.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет

собой фталазин-4-ил, который не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 37.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой фталазин-4-ил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 38.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

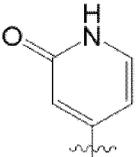
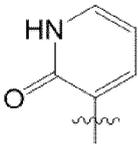
**Вариант осуществления 39.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 40.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероцикл, где 1 член кольца выбран из  $NR^6$ , и где 6-членный гетероцикл замещен оксо.

**Вариант осуществления 41.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридинил-2(1H)-он, который не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 42.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридин-3-ил-2(1H)-он или пиридин-4-ил-2(1H)-он, каждый из которых не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 43.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет

собой  или , каждый из которых не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 44.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл

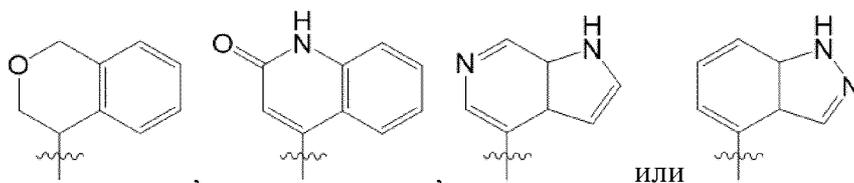
не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 45.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где 1 член кольца выбран из N,  $NR^6$  и O, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен оксо.

**Вариант осуществления 46.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой изохроманил, хинолинил-2(1H)-он, 3а,7а-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридинил или 3а,7а-дигидро-1H-индазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 47.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой изохроман-4-ил, хинолин-4-ил-2(1H)-он, 3а,7а-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил или 3а,7а-дигидро-1H-индазол-4-ил, каждый из которых не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

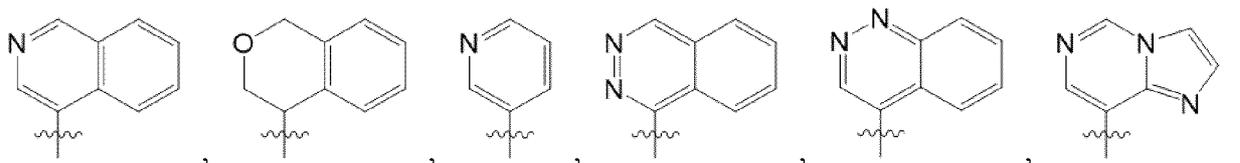
**Вариант осуществления 48.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой

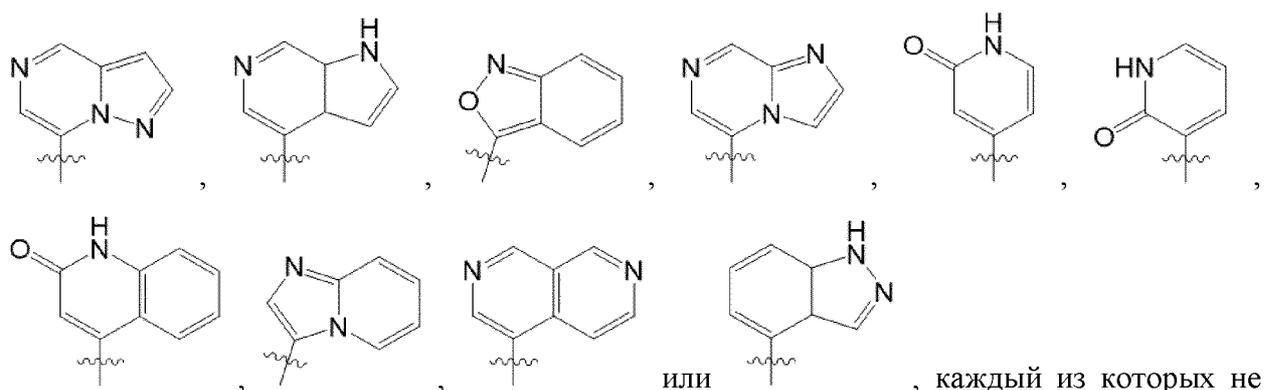


не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 49.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой изохинолинил, изохроманил, пиридил, фталазинил, циннолинил, имидазо[1,2-с]пиримидинил, пирозоло[1,5-а]пиразинил, 3а,7а-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридинил, бензо[с]изоксазолил, имидазо[1,2-а]пиразинил, пиридинил-2(1H)-он, хинолинил-2(1H)-он, имидазо[1,2-а]пиридинил, нафтиридинил или 3а,7а-дигидро-1H-индазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 50.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой





замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 51.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероарил содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 52.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 10-членный бициклический гетероарил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 53.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 10-членный бициклический гетероарил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ .

**Вариант осуществления 54.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 9-членный бициклический гетероарил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или

замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 55.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 9-членный бициклический гетероарил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>.

**Вариант осуществления 56.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил дополнительно содержит 0, 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 57.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 5- или 6-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 58.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероциклил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 59.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероциклил с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена

кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 60.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 6-членный гетероцикл с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 6-членный гетероцикл дополнительно содержит 1 или 2 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен оксо.

**Вариант осуществления 61.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 10-членный бициклический гетероцикл с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 10-членный гетероцикл не замещен, или 10-членный гетероцикл замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен дополнительным оксо.

**Вариант осуществления 62.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>12</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OH,



, галогена и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен NH<sub>2</sub>, CN или OH, где гетероциклоалкил не замещен или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH.

**Вариант осуществления 63.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>12</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OH,



, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным, и галогена.

**Вариант осуществления 64.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>12</sup>

независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CN$ ,  $-S(=O)_2R^7$  и  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $OH$ .

**Вариант осуществления 65.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CN$ ,  $-S(=O)_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 66.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ , фенила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , и 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $OH$ .

**Вариант осуществления 67.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 68.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из  $N$ ,  $NR^6$ ,  $O$  и  $S$ , где фенил или гетероарил не замещены или замещены 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 69.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 70.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 71.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 72.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который не замещен или замещен  $CF_3$ .

**Вариант осуществления 73.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который замещен  $CF_3$ .

**Вариант осуществления 74.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пирозолил или имидазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , CN,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 75.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пирозолил или имидазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl,  $-CH_3$  и  $-CH(CH_3)_2$ .

**Вариант осуществления 76.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

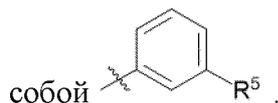
**Вариант осуществления 77.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 78.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-S(=O)_2C_1-C_6$ алкила,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_1-C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_3-C_8$ циклоалкила и  $C_1-C_6$ алкила, замещенного OH.

**Вариант осуществления 79.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 80.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

**Вариант осуществления 81.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет



**Вариант осуществления 82.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой спироприсоединенный  $C_3-C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 83.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 84.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 85.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 86.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентан-1-ил), (спиро[3.3]гептан-2-ил) или (спиро[2.3]гексан-5-ил), каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из F,  $-CF_3$  и  $-CH_3$ .

**Вариант осуществления 87.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 88.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 89.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным, и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 90.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из F,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  и циклопропила.

**Вариант осуществления 91.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 92.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы,

состоящей из галогена, ОН,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_1-C_6$ алкила, который является незамещенным, и  $C_3-C_8$ циклоалкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 93.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил), (спиро[3.3]гептан-2-ил) или (спиро[2.3]гексан-5-ил), каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из F, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и циклопропила.

**Вариант осуществления 94.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

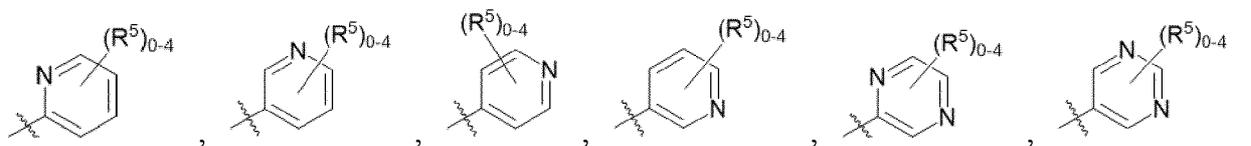
**Вариант осуществления 95.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

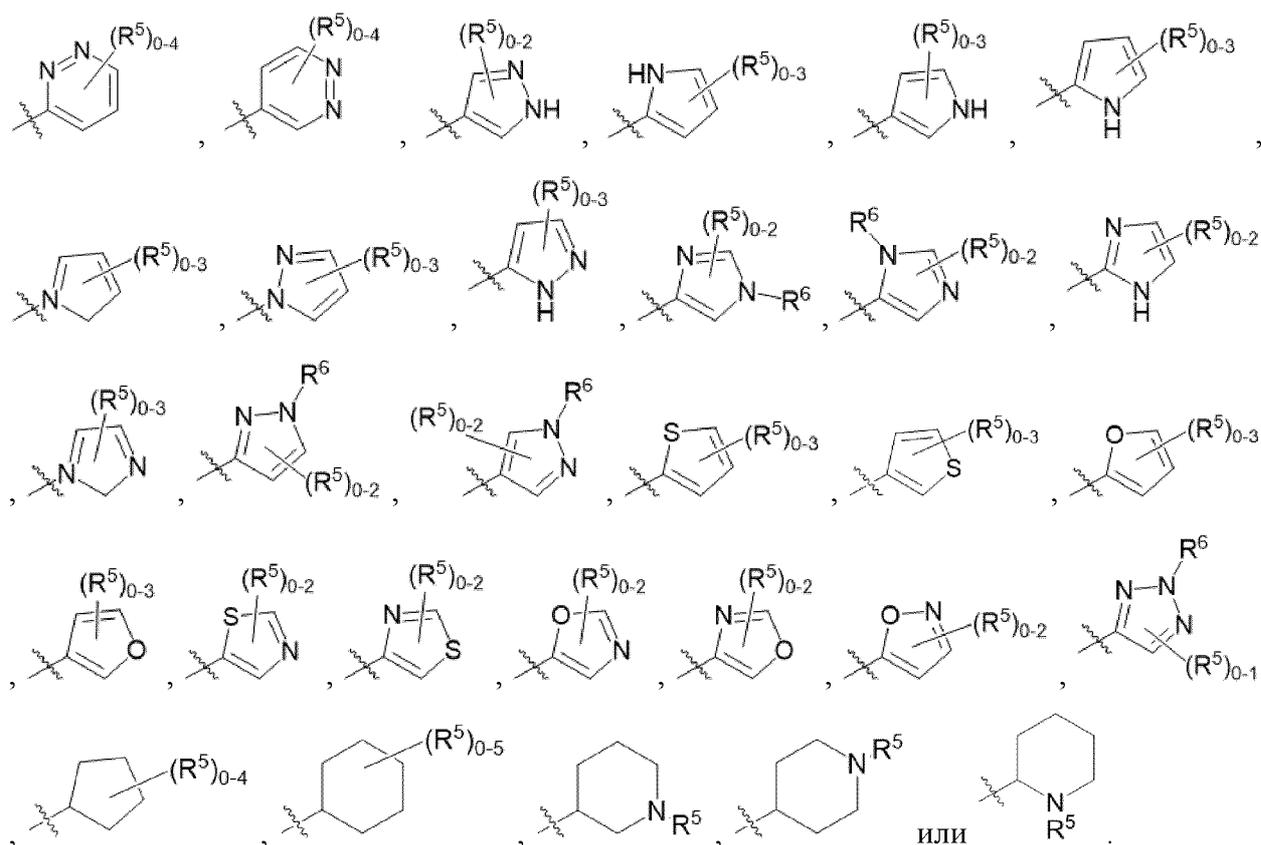
**Вариант осуществления 96.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 97.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где 1 член кольца выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 98.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазолил, пирролил, имидазолил, тиенил, фурил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил или триазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

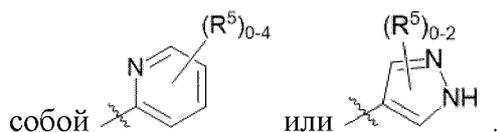
**Вариант осуществления 99.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой





**Вариант осуществления 100.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил или пиразолил, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 101.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет



**Вариант осуществления 102.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

**Вариант осуществления 103.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой неопентил.

**Вариант осуществления 104.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_5$ - $C_6$ циклоалкенил.

**Вариант осуществления 105.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ циклоалкенил;

**Вариант осуществления 106.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой циклопент-1-енил или циклопента-1,3-диенил.

**Вариант осуществления 107.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_6$ циклоалкенил.

**Вариант осуществления 108.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой циклогекс-1-енил или циклогекса-1,3-диенил.

**Вариант осуществления 109.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен оксо.

**Вариант осуществления 110.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероцикл замещен оксо и замещен группой  $R^5$ .

**Вариант осуществления 111.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероцикл замещен оксо, где  $R^6$  представляет собой H или  $-CH_3$ , и где  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ .

**Вариант осуществления 112.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 1,2-дигидропиридинил, замещенный оксо,  $-CH_3$  и  $-CF_3$ .

**Вариант осуществления 113.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 1,2-дигидропиридинил, пиридинил-2(1H)-он, 2,3-дигидро-1H-пирролил или 1,3-дигидро-2H-пирролил-2-он.

**Вариант осуществления 114.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил

не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 115.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

**Вариант осуществления 116.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-2 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 117.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N и NR<sup>6</sup>, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-2 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 118.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой (1H-индазол) или индазол.

**Вариант осуществления 119.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где 1 член кольца выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-2 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 120.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, где 1 член кольца выбран из NR<sup>6</sup>, где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл не замещен или замещен 1-2 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 121.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо.

**Вариант осуществления 122.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>.

**Вариант осуществления 123.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен.

**Вариант осуществления 124.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 4- или 5-членный гетероциклоалкил, где 1 член кольца выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где  $R^6$  представляет собой  $-C(=O)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2$ -циклопропил или циклопропил.

**Вариант осуществления 125.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой азетидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен группой, выбранной из  $-C(=O)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_2CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2$ -циклопропила и циклопропила.

**Вариант осуществления 126.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пирролидинил-2-он.

**Вариант осуществления 127.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-66, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ .

**Вариант осуществления 128.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $NR^6C(=O)C_2-C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $C_1-C_6$ алкила, который является незамещенным,  $C_1-C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_3-C_8$ циклоалкила, где циклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4  $R^9$ .

**Вариант осуществления 129.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $NR^6C(=O)C_2-C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $C_1-C_6$ алкила, который является незамещенным,  $C_1-C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_3-C_8$ циклоалкила, где циклоалкил не замещен или замещен 1  $R^9$ .

**Вариант осуществления 130.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $NR^6C(=O)C_2-C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $C_1-C_6$ алкила, который является незамещенным,  $C_1-C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_3-C_8$ циклоалкила, где циклоалкил не замещен или замещен 1 или 2  $R^9$ .

**Вариант осуществления 131.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ , 4-6-членного

гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного CN, NH<sub>2</sub> или OH, и где гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 132.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -OH, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного CN, NH<sub>2</sub> или OH, и где гетероциклоалкил не замещен или замещен 1 или 2 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 133.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>5</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из CN, -OH, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен OH.

**Вариант осуществления 134.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая группа R<sup>5</sup> независимо выбрана из Cl, F, CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

**Вариант осуществления 135.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси.

**Вариант осуществления 136.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, F, Cl, -OCHF<sub>2</sub> или -OCF<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 137.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>5</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным, и C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 138.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-127, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>5</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из F, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и циклопропила.

**Вариант осуществления 139.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-138, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 140.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-138, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>6</sup>

независимо выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, -C(=O)R<sup>7</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -ОН или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилом.

**Вариант осуществления 141.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-138, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>2</sub>ОН, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ОН, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-циклопропила или циклопропила.

**Вариант осуществления 142.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-141, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> представляет собой H, -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)ОН, NH<sub>2</sub>, ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -C(=O)ОН, -ОН, CN или NH<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 143.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-141, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> представляет собой H, -CN, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или несколькими группами R<sup>15</sup>.

**Вариант осуществления 144.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-141, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> представляет собой -CN или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или несколькими группами R<sup>15</sup>.

**Вариант осуществления 145.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-141, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> представляет собой -CN или -CH<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 146.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-141, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> представляет собой -CN.

**Вариант осуществления 147.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-146, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3b</sup> представляет собой H, -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)ОН, NH<sub>2</sub>, ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -C(=O)ОН, -ОН, CN или NH<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 148.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-146, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3b}$  представляет собой H, -CN, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 149.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-146, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3b}$  представляет собой H, -CN или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 150.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-146, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3b}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 151.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-146 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R^{3b}$  представляет собой H или  $-CH_3$ .

**Вариант осуществления 152.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного  $-C(=O)OH$ , -OH, CN или  $NH_2$ .

**Вариант осуществления 153.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой H, -CN, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 154.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой H, -CN или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 155.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 156.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4a}$  представляет собой H или  $-CH_3$

**Вариант осуществления 157.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-156, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4b}$  представляет собой H, -CN,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S,  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , или  $C_2$ - $C_6$ алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ , и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH,  $NH_2$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $C_1$ - $C_6$ алкила, замещенного -C(=O)OH, -OH, CN или  $NH_2$ .

**Вариант осуществления 158.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-156, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4b}$  представляет собой H, -CN, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 159.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-156, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4b}$  представляет собой H, -CN или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 160.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-156, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4b}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 161.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-156, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{4b}$  представляет собой H или - $CH_3$

**Вариант осуществления 162.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-161, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3c}$  представляет собой H, -C(=O) $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 163.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-161, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3c}$  представляет собой -C(=O) $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 164.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-161, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3c}$  представляет собой -C(=O) $C_2$ - $C_6$ алкенил.

**Вариант осуществления 165.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-161, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3c}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ .

**Вариант осуществления 166.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-165, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ алкила, -S(=O) $_2N(R^7)_2$ , -C(=O) $N(R^7)_2$  и

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -ОН, CN или -C(=O)ОН.

**Вариант осуществления 167.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-165, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 168.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-165, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного -ОН, CN или -C(=O)ОН.

**Вариант осуществления 169.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-168, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>7</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 170.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-168, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 171.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-168, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен ОН или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

**Вариант осуществления 172.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-168, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 173.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 174.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 175.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, где циклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 176.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, где циклоалкил не замещен или замещен 1 или 2 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 177.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где гетероциклоалкил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 178.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-172, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>8</sup> представляет

собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где гетероциклоалкил не замещен или замещен 1 или 2 R<sup>9</sup>.

**Вариант осуществления 179.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-178, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9</sup> представляет собой NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

**Вариант осуществления 180.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-178, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9</sup> представляет собой C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 181.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-178, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный -ОН или -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 182.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-181, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>10</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 183.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-181, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 184.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-183, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>11</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 185.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-183, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 186.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-183, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>11</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

**Вариант осуществления 187.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-186, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 188.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-186, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 189.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-186, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S.

**Вариант осуществления 190.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1,

2, 3 или 4 R<sup>4</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 191.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 6-членный гетероциклил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 R<sup>4</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо.

**Вариант осуществления 192.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 6-членный гетероциклил, где 1 член кольца выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 6-членный гетероциклил замещен оксо.

**Вариант осуществления 193.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 6-членный гетероциклил, где 1 член кольца выбран из NR<sup>6</sup>, и где 6-членный гетероциклил замещен оксо.

**Вариант осуществления 194.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 R<sup>4</sup>.

**Вариант осуществления 195.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-189, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 R<sup>4</sup>.

**Вариант осуществления 196.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-195, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>15</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из CN, NH<sub>2</sub>, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)C(=O)OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 197.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-195, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>15</sup> независимо выбран из группы, состоящей из CN, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S.

**Вариант осуществления 198.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-195, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15}$  независимо выбран из группы, состоящей из CN и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S.

**Вариант осуществления 199.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-195, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15}$  независимо выбран из группы, состоящей из CN и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S.

**Вариант осуществления 200.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-195, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15}$  независимо выбран из группы, состоящей из CN и оксиранила.

**Вариант осуществления 201.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ , C=O или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или C=O;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

- i) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;
- ii) спироприсоединенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;
- iii) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;
- iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;
- v) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;
- vi)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;
- vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

и

viii) 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ , и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен оксо;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

- i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$ ;

ii) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>;

и

iii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или несколькими группами R<sup>15</sup>;

R<sup>3b</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>4a</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>4b</sup> представляет собой H;

R<sup>3c</sup> представляет собой H, -C(=O)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или несколькими группами R<sup>15</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и галогена;

и

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который является незамещенным.

**Вариант осуществления 202.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

X<sub>1</sub> представляет собой CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>, C=O или NR<sup>3c</sup>;

X<sub>2</sub> представляет собой CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> или C=O;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 группами R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой R<sup>12</sup>;

и

ii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой R<sup>12</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN;

$R^{3b}$  представляет собой H;

$R^{4a}$  представляет собой H;

и

$R^{4b}$  представляет собой H.

**Вариант осуществления 203.** Соединение по варианту осуществления 16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой  $R^{12}$ ;

и

ii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой  $R^{12}$ ;

$R^{3a}$  представляет собой -CN;

$R^{3b}$  представляет собой H;

$R^{4a}$  представляет собой H;

и

$R^{4b}$  представляет собой H.

**Вариант осуществления 204.** Соединение по варианту осуществления 16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1 группой  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой  $R^{12}$ ;

и

ii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1 группой  $R^{12}$ ;

$R^{3a}$  представляет собой -CN;

R<sup>3b</sup> представляет собой H;

R<sup>4a</sup> представляет собой H;

R<sup>4b</sup> представляет собой H,

и

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси.

**Вариант осуществления 205.** Соединение по варианту осуществления 16, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой пиридин-3-ил, замещенный -CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который является незамещенным;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN.

**Вариант осуществления 206.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила; 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила; 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила; 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила; 1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила; 1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила; 1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила; 1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила; 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила и 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 207.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила и

(S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила.

**Вариант осуществления 208.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;



- (S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;
- (R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;
- (S)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;
- 1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;
- (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;
- (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;
- 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид;
- 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид;
- 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;
- (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;
- (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;
- 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (4S,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (S)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (S)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-  
ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-  
ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-  
оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-  
карбонитрила;
- (R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(S)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

4-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила;

(R)-4-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила;

(S)-4-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*s*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-1-((1*s*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-1-((1*r*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-1-((1*s*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-1-((1*s*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*r*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(*S*)-1-((1*s*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(*S*)-1-((1*r*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

1-(3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1s,3S)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1r,3R)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-((1r,3S)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-((1s,3R)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(S)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(S)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила и

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 209.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(4-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-

4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

5-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;

(R)-5-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;

1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- 1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;

1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-

4-карбонитрила;

1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила;

(R)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(*R*)-1-(4-хлор-1*H*-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*S*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*S*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*S*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*r*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*S*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-((1*r*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(*R*)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила и  
 (R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 210.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(4-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(4-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 (R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;
- 1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-4-(4-циано-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*S*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*s*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*s*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*r*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*s*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*r*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила и

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 211.** Соединение по варианту осуществления 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-1-ил)-2-

(трифторметил)изоникотинонитрила;

(R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимдазолидин-

4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимдазолидин-1-ил)изохинолин-6-

карбоновой кислоты;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-

ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимдазолидин-1-ил)изохинолин-6-

карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-

4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1s,3S)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1r,3R)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-((1r,4R)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-((1s,4S)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-((1*S*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(R)-1-((1*R*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

(R)-1-((1*S*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((1*R*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*R*,4*R*)-4-

(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

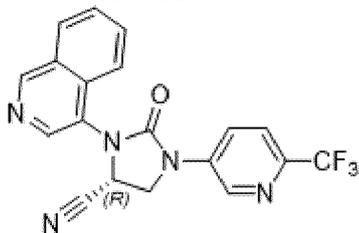
(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила и

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 212.** Соединение формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-5 или 16, где соединение представляет собой (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил и характеризуется следующей структурой:



**Вариант осуществления 213.** Соединение по варианту осуществления 212, которое представляет собой кристаллический (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил.

**Вариант осуществления 214.** Соединение по варианту осуществления 213, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей по меньшей мере четыре отражения при значениях угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из  $(6,85 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(8,52 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,41 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,71 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,90 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,06 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,40 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,05 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(21,76 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,55 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(23,50 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,82 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(26,89 \pm 0,2)^\circ$  и  $(28,17 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны 0,15418 нм.

**Вариант осуществления 215.** Соединение по варианту осуществления 213, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей отражения при значениях угла 2-тета  $(10,41 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,90 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,06 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,76 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа, с длиной волны 0,15418 нм.

**Вариант осуществления 216.** Соединение по любому из вариантов осуществления 213-215, которое характеризуется наличием кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик с пиковой температурой  $(235,2^\circ\text{C} \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , при измерении при скорости нагревания 10 К/мин.

**Вариант осуществления 217.** Соединение по любому из вариантов осуществления 213-216, которое характеризуется наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы не более 0,51 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 210°C при скорости 10 К/мин.

**Вариант осуществления 218.** Соединение по варианту осуществления 213, которое представляет собой модификацию А (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 219.** Соединение по варианту осуществления 213, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей по

меньшей мере четыре отражения при значениях угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из  $(6,99\pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,11\pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,99\pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,96\pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,26\pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,82\pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,63\pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,03\pm 0,2)^\circ$ ,  $(23,80\pm 0,2)^\circ$ ,  $(25,29\pm 0,2)^\circ$ ,  $(27,30\pm 0,2)^\circ$ ,  $(30,57\pm 0,2)^\circ$  и  $(33,47\pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны 0,15418 нм.

**Вариант осуществления 220.** Соединение по варианту осуществления 219, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей отражения при значениях угла 2-тета  $(15,96\pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,26\pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,82\pm 0,2)^\circ$  и  $(23,80\pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа, с длиной волны 0,15418 нм.

**Вариант осуществления 221.** Соединение по любому из вариантов осуществления 219-220, которое характеризуется наличием кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик с пиковой температурой  $(161,3^\circ\text{C}\pm 0,5)^\circ\text{C}$ , при измерении при скорости нагревания 10 К/мин.

**Вариант осуществления 222.** Соединение по любому из вариантов осуществления 219-221, которое характеризуется наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы не более 0,21 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 150°C при скорости 10 К/мин.

**Вариант осуществления 223.** Соединение по варианту осуществления 213, которое представляет собой модификацию В  $(R)$ -3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила.

**Вариант осуществления 224.** Соединение по варианту осуществления 212, которое представляет собой аморфный  $(R)$ -3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереомеров и оптически чистых форм. Оптически активные  $(R)$ - и  $(S)$ -изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в  $E$ - или  $Z$ -конфигурации. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термины "фармацевтически приемлемая соль" или "фармацевтически приемлемые соли",

применяемые в данном документе, относятся к соли или солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать соли кислот и/или оснований благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Органическая кислота или неорганические кислоты, используемые для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения уксусную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, карбоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту, хлортеофиллинат, лимонную кислоту, этандисульфоновую кислоту, фумаровую кислоту, D-глицеро-D-гулогептоновую кислоту, галактаровую кислоту, галактаровую кислоту/муциновую кислоту, глюцептовую кислоту, глюкогептоновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, глутаматную кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, изэтионовую кислоту, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лаурилсерную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, мезиловую кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтойную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, октадекановую кислоту, олеиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памоевую кислоту, фосфорную кислоту, полигалактуроновую кислоту, пропионовую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, сульфосалициловую кислоту, серную кислоту, винную кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и трифенилуксусную кислоту.

Солевые формы соединений согласно настоящему изобретению можно превращать в свободные соединения посредством обработки подходящим основным средством.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению включают без ограничения такие солевые формы, как ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камзилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдисилат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, 2-напсилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат,

пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенатат, трифенилацетат и ксинафоат.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований. Органические основания, применяемые для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения основания соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения первичные, вторичные и *третичные* амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин. Неорганические основания, применяемые для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения основания соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы элементов. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений по настоящему изобретению включают без ограничения соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из основного или кислотного фрагмента обычными химическими способами. Обычно такие соли можно получать путем проведения реакции форм свободной кислоты таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg, или K и т. п.) или путем проведения реакции форм свободного основания таких соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции, как правило, проводят в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Как правило, желательно применять неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, при наличии соответствующей практической возможности.

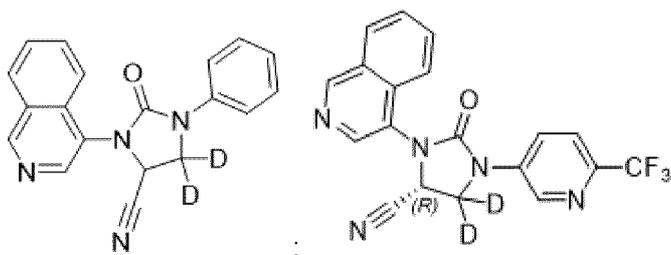
Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно меченных форм соединений. Изотопно меченные соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые можно включать в состав соединений по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т. е.  $^2\text{H}$  или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Следует понимать, что дейтерий в данном

контексте рассматривается в качестве заместителя соединения по настоящему изобретению. Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между избыточным содержанием изотопа и природным содержанием указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначен как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения по каждому обозначенному атому дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно применять в отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые можно включать в состав соединений по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в состав которых включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно меченные соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (например, с применением  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности,  $^{18}\text{F}$  или меченое соединение может быть особенно востребованным для исследований с применением PET или SPECT. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать посредством традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с применением подходящих изотопно меченных реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

В качестве примера, соединения по настоящему изобретению могут существовать в дейтерированной форме, как показано ниже:



Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R, S*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут быть представлены, если это возможно, в *цис*-(*Z*)- или *транс*-(*E*)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров можно разделять на основании физико-химических отличий их составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, фрагмент основания, таким образом, можно использовать для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-*O, O'*-*n*-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также можно разделять посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

#### Способы получения соединений по настоящему изобретению

Общие процедуры получения соединений по настоящему изобретению описаны в

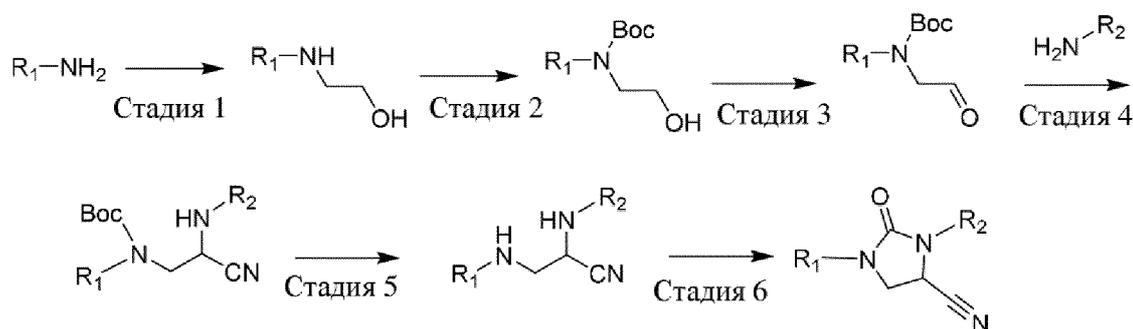
данном документе. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксо-, амина-, имино- или карбоксигруппы, если они необходимы в конечном продукте, могут быть защищены во избежание их нежелательного участия в реакциях. В пределах объема данного текста только легко удаляемая группа, которая не является составляющей частью определенного требуемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначена как "защитная группа", если в контексте не указано иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Все способы, описанные в данном документе, могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

#### Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению получали посредством способов, описанных в данном документе, и как проиллюстрировано в разделе "Примеры". Комбинацию различных строительных блоков и промежуточных соединений, описанных в данном документе, можно применять для получения соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры схем синтеза, применяемых для получения соединений по настоящему изобретению, проиллюстрированы ниже на схемах 1-8. Дополнительное руководство можно найти в разделе "Примеры".

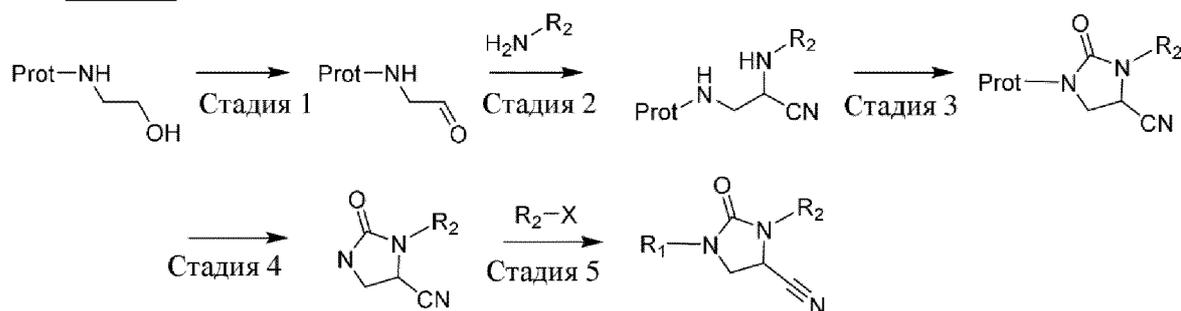
#### Схема 1



Алкилирование первичного алкила, арила или гетероариламина можно осуществлять с применением подходящего электрофила, такого как 2-бромэтанол, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, в органическом растворителе, таком как DMF. Защиту амина подходящей защитной группой, такой как трет-бутилкарбамат (Boc), можно осуществлять с применением стандартных условий, таких как обработка с помощью  $Boc_2O$ , с помощью  $Et_3N$  в качестве основания в растворителе, таком как  $CH_2Cl_2$ . Окисление первичного спирта до соответствующего альдегида можно

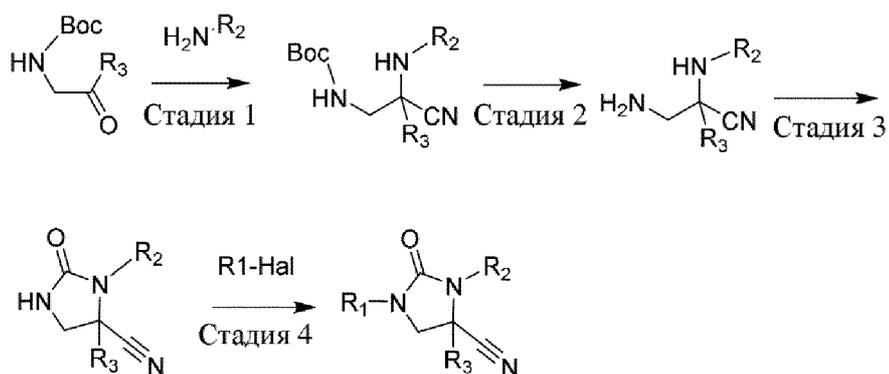
осуществлять с применением стандартных условий с окислителем, таким как реагент Десса-Мартина, в растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Альдегид можно превратить в  $\alpha$ -аминонитрил с применением реакции Штреккера, как правило, осуществляемой с применением требуемого амина,  $\text{R}_1\text{NH}_2$ , в присутствии кислоты Льюиса, такой как  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , в неполярном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, с последующей обработкой образовавшегося имида с источником цианида, таким как  $\text{TMSCN}$ . Удаление защитной группы можно осуществлять с применением стандартных условий, которые для Вос-карбамата могут включать TFA в растворителе, таком как DCM. Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как трифосген с органическим основанием, таким как  $\text{Et}_3\text{N}$ , в органическом растворителе, таком как THF.

Схема 2



Окисление первичного спирта до соответствующего альдегида можно осуществлять с применением стандартных условий с окислителем, таким как реагент Десса-Мартина, в растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Альдегид можно превратить в  $\alpha$ -аминонитрил с применением реакции Штреккера, как правило, осуществляемой с применением требуемого амина,  $\text{R}_1\text{NH}_2$ , в присутствии кислоты Льюиса, такой как  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , в неполярном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, с последующей обработкой образовавшегося имида источником цианида, таким как  $\text{TMSCN}$ . Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как карбонилдиимидазол с органическим основанием, таким как диизопропилэтиламин, в органическом растворителе, таком как THF. Удаление защитной группы можно осуществлять с применением стандартных условий, которые для Вос-карбамата могут включать HCl в растворителе, таком как EtOAc. Если  $\text{R}_1=\text{Ar}$  или  $\text{Het-Ar}$ , арилирование можно осуществлять с применением реакции сочетания Бухвальда-Хартвига в типичных условиях, которые могут включать использование требуемого арил- или гетероарилгалогенида,  $\text{R}_1\text{-X}$ , источника  $\text{Cu(I)}$ , такого как  $(\text{Bu}_4\text{N})\text{CuI}$ , диаминового лиганда, такого как DMBAH, в присутствии неорганического основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, как правило, требующей нагревания.

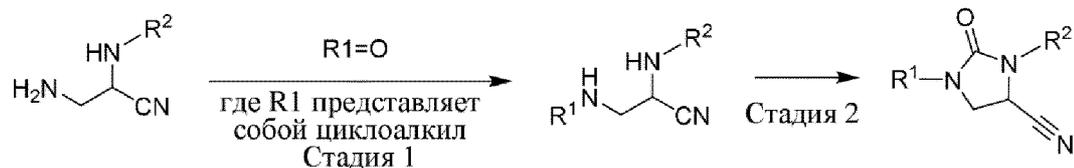
Схема 3



Где  $\text{R}_3 = \text{H}$  или алкил

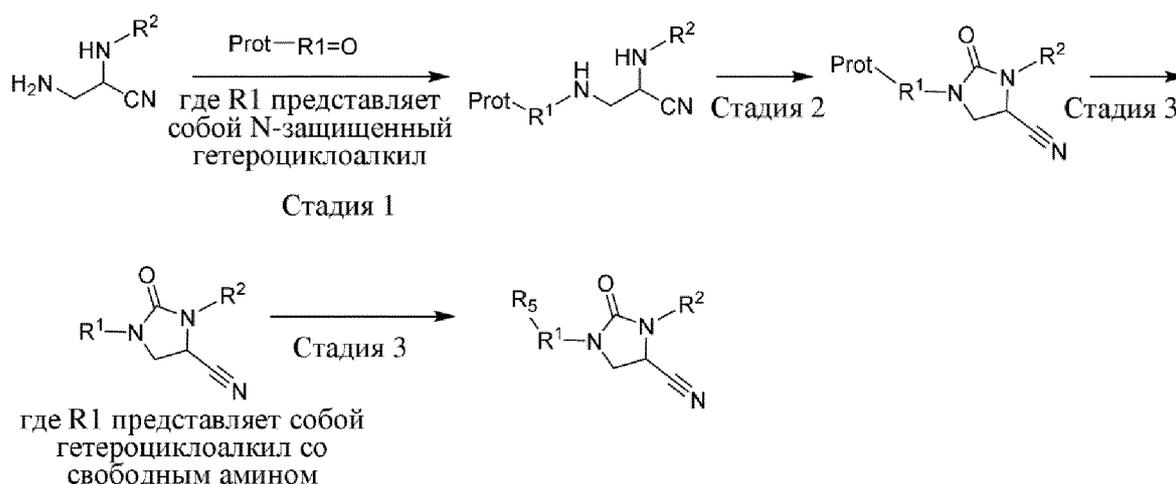
Образование  $\alpha$ -аминонитрила с применением реакции Штреккера, как правило, можно осуществлять посредством обработки требуемого амина,  $\text{R}_1\text{NH}_2$ , и карбонильного соединения в присутствии кислоты Льюиса, такой как  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , в неполярном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, с последующей обработкой промежуточного соединения источником цианида, таким как  $\text{TMSCN}$ . Удаление защитной группы можно осуществлять с применением стандартных условий, которые для  $\text{Boc}$ -карбамата могут включать  $\text{TFA}$  в растворителе, таком как  $\text{DCM}$ . Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как трифосген с органическим основанием, таким как  $\text{Et}_3\text{N}$ , в органическом растворителе, таком как  $\text{THF}$ . Алкилирование циклической мочевины можно осуществлять с применением требуемого галогеналкана  $\text{R}_1\text{-Hal}$  в присутствии неорганического основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в полярном апротонном растворителе, таком как  $\text{DMF}$ . Если  $\text{R}_1 = \text{Ar}$  или  $\text{Het-Ar}$ , арилирование можно осуществлять с применением реакции сочетания Ульмана-Голдберга в типичных условиях, включая применение требуемого арил- или гетероарилгалогенида,  $\text{R}_1\text{-X}$ , источника  $\text{Cu}(\text{I})$ , такого как  $(\text{Bu}_4\text{N})\text{CuI}$ , диаминового лиганда, такого как  $\text{DMBACH}$ , в присутствии неорганического основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, как правило, требующей нагревания.

#### Схема 4



Алкилирование первичного амина можно осуществлять посредством восстановительного аминирования с применением подходящего карбонильного соединения  $\text{R}^1=\text{O}$  в присутствии восстановителя, такого как  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , с необязательным кислотным катализатором, таким как  $\text{AcOH}$ , в органическом растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как трифосген с органическим основанием, таким как  $\text{Et}_3\text{N}$ , в органическом растворителе, таком как  $\text{THF}$

#### Схема 5



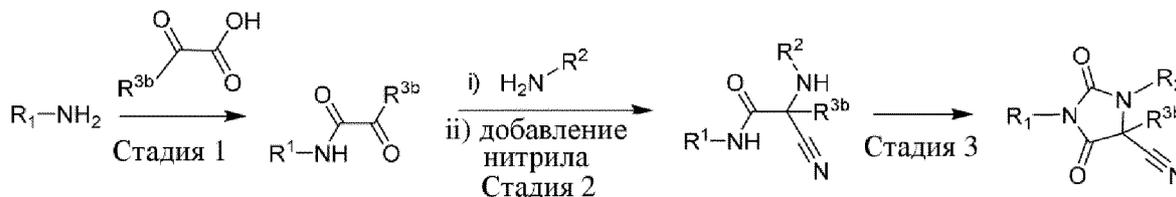
Алкилирование первичного амина можно осуществлять посредством восстановительного аминирования с применением подходящего карбонильного соединения  $R^1=O$  в присутствии восстановителя, такого как  $NaBH(OAc)_3$ , с необязательным кислотным катализатором, таким как  $AcOH$ , в органическом растворителе, таком как  $CH_2Cl_2$ . Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как трифосген с органическим основанием, таким как  $Et_3N$ , в органическом растворителе, таком как THF. Удаление защитной группы можно осуществлять с применением стандартных условий, которые для Вос-карбамата могут включать TFA в растворителе, таком как DCM. Затем функционализацию амина с удаленной защитной группой можно осуществлять с использованием стандартных условий.

Схема 6



Арилирование циклической мочевины можно осуществлять с применением условий арилирования  $S_NAr$ , где  $R^1-X$  представляет собой подходящий электрофильный арил- или гетероарилгалогенид  $R^1-X$ , в присутствии основания, такого как  $Cs_2CO_3$ , в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, как правило, при нагревании.

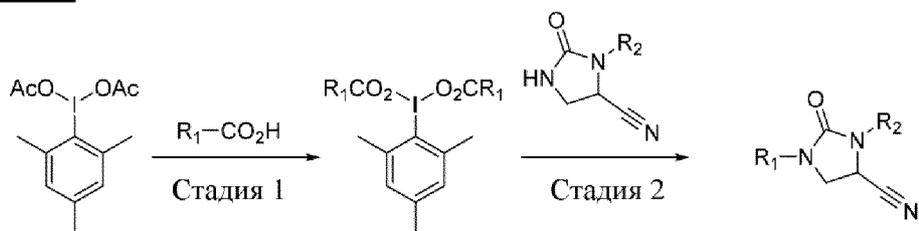
Схема 7



Образование амида можно осуществлять с применением стандартных условий, например, с применением реагента для амидного сочетания, такого как гексафторфосфат  $N,N,N',N'$ -тетраметилхлорформамидиния, в присутствии основания, такого как  $N$ -метилимидазол, в органическом растворителе, таком как MeCN. Образование  $\alpha$ -аминонитрила с применением реакции Штреккера, как правило, можно осуществлять

посредством обработки требуемого амина,  $R^2NH_2$ , и карбонильного соединения в присутствии кислоты Льюиса, такой как  $Ti(OEt)_4$ , в неполярном органическом растворителе, таком как дихлорэтан, с последующей обработкой промежуточного соединения источником цианида, таким как  $TMSCN$ . Циклизацию диамина можно осуществлять с применением таких условий, как трифосген с органическим основанием, таким как  $Et_3N$ , в органическом растворителе, таком как THF

Схема 8



Алкилирование циклической мочевины можно осуществлять в фотоокислительно-восстановительных условиях посредством предварительного получения необходимого реагента, который представляет собой активированный гипервалентный йод, путем нагревания требуемой карбоновой кислоты с диацетокси(мезитил)- $\lambda$ 3-йоданом в толуоле при пониженном давлении. Затем алкилирование можно проводить в условиях декарбоксилирующего фотоокислительно-восстановительного катализа с применением фотоокислительно-восстановительного активного катализатора, такого как  $Ir(f-Merpy)_2(dtbbpy)PF_6$ , с солью  $Cu(I)$ , такой как тиофен-2-карбоксилат  $Cu(I)$  ( $CuTC$ ), лигандом, таким как батофенантролин, основанием, таким как 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин ( $BTMG$ ), в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при облучении синим светом, как правило, обеспечиваемым таким источником, как синие LED-лампы мощностью 34 Вт.

#### Введение и фармацевтические композиции

В отношении путей терапевтического применения соединений по настоящему изобретению такие соединения вводят либо отдельно, либо в качестве части фармацевтической композиции. Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как те, что описаны в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, может быть составлена для внутримышечного, внутривенного, подкожного, перорального, легочного, интратекального, местного или интраназального введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

a) разбавителями, например, с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

b) смазывающими средствами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; в случае таблеток также

c) со связующими, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

d) с разрыхлителями, например, видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и/или

e) с абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, предназначенным для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями/вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такими носителями/вспомогательными веществами являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для обеспечения задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения таким образом устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для обеспечения задержки действия, такой как

глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции для парентерального введения (например, состав для внутривенного введения (IV)) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Композиции для парентерального введения могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Композиции, как правило, получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию на его основе для применения у субъекта (например, человека), как правило, вводят перорально или парентерально в терапевтической дозе, которая составляет приблизительно 100 мг/кг или меньше. При внутривенном введении посредством инфузии доза может зависеть от скорости инфузии, при которой вводят состав для iv введения. В целом, терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтического состава или их комбинаций зависит от биологического вида субъекта, веса тела, возраста и состояния индивидуума, нарушения или заболевания, подлежащего лечению, или его тяжести.

Вышеупомянутые параметры дозы являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора.

Определенные аспекты и примеры фармацевтических композиций по настоящему изобретению представлены в следующем перечне пронумерованных вариантов осуществления. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

**Вариант осуществления 225.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

**Вариант осуществления 226.** Фармацевтическая композиция, содержащая

соединение по варианту осуществления 225, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

**Вариант осуществления 227.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 225 или варианту осуществления 226, содержащая одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

#### Фармакологические свойства и применимость

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, ингибирование основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), как показано с помощью тестов *in vitro*, представленных в данном документе, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений. Соответственно, соединения по настоящему изобретению в целом можно применять в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

Определенные аспекты и примеры применения соединения по настоящему изобретению и фармацевтических композиций по настоящему изобретению представлены в следующем перечне пронумерованных вариантов осуществления. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

**Вариант осуществления 228.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 229.** Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 230.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>).

**Вариант осуществления 231.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>).

**Вариант осуществления 232.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в

лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью основной протеазы SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>).

**Вариант осуществления 233.** Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 234.** Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 235.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, контроля и/или предупреждения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 236.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 237.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 238.** Способ лечения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 239.** Способ лечения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 240.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 241.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 242.** Соединение по любому из вариантов осуществления

1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

**Вариант осуществления 243.** Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболевания COVID-19 у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 244.** Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболевания COVID-19 у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 245.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, контроля и/или предупреждения заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 246.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 247.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 248.** Способ лечения заболевания COVID-19 у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 249.** Способ лечения заболевания COVID-19 у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 250.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 251.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 252.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания COVID-19.

**Вариант осуществления 253.** Способ по любому из вариантов осуществления 233, 234, 238 и 239, где заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19.

**Вариант осуществления 254.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 235, 236, 240 и 241, где заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19.

**Вариант осуществления 255.** Соединение для применения в лечении по любому из вариантов осуществления 237 и 242, где заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19.

**Вариант осуществления 256.** Способ ингибирования активности основной протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ), где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 257.** Способ ингибирования активности основной протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ), где способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 258.** Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в ингибировании активности основной протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ).

**Вариант осуществления 259.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-224, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании активности основной протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ).

#### Комбинированная терапия

В определенных случаях может быть преимущественным введение соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить как одиночный активный ингредиент или вместе с другими активными средствами, применимыми против заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией. Соответственно, другой аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию для применения в лечении, предупреждении и/или контроле заболевания, родственного коронавирусному заболеванию, где соединение по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами. В определенных вариантах осуществления активное средство(средства) выбрано из нейтрализующего антитела и противовирусного средства. В определенных вариантах осуществления активное средство(средства) выбрано из нейтрализующего антитела, противовирусного средства и других средств, выбранных из алвелестата, лэнзилумаба, октагама, реместемцела-L, RPH-104+олокизумаб, буцилламина, CD24FC (МК-7110), традипитанта, ифенпродила,

тоцилизумаба, леронлимаба, фенретинида, АТҮҮ-1923, СҮТО-205, АРН-01 и ампиона. В определенных вариантах осуществления нейтрализующее антитело выбрано из бамланивимаба, бамланивимаба+этесевимаб, бамланивимаба+VIR-7831, REGN-COV2, VIR-7831, AZD7442, регданвимаба/СТ-Р59, АВР 300, COVI-AM/STI-2020, VIR-7832, SAB-185, JS016/этесевимаба, С-135LS/С-144LS, ВRII-196, ВRII-198, SCTA-01, MW-33, DXP593, HFB-30132A, ADG20, COVI-GUARD (STI-1499) и реконвалесцентной плазмы, и противовирусные средства выбраны из ремдесивира, авигана/фавипиравира, EIDD-2801/молнупиравира, АТ-527, PF-00835231, PF-07321332, энсовибепа/DARРинов, галидесивира, лопинавир-ритонавира, виразола (рибавирина), леговира, элсульфавирина, тимеросала, UNI91103, силмитасертиба/СХ-4945, RBT-9, АТ-301, транейроцина/нейросивира, опаганиба, АВХ-464, SNG001, алиспоривира, мезилата нафамостата, видофлудимуса/IMU-838, эмвододстата/РТС299, бреквинара, АТР-002, маравирока.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены комбинации для лечения, предупреждения и/или контроля заболевания, родственного коронавирусу, где соединение по настоящему изобретению применяют в комбинации с ремдесивиром (также известным как 2-этилбутил((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинат).

### **ПРИМЕРЫ**

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано в следующих примерах. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, составляющем, как правило, от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена посредством стандартных аналитических методов, например, микроанализа и спектроскопических характеристик, например, MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники или приведены ниже.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, описанных в данном документе.

Для иллюстративных целей общие схемы реакций, изображенные в данном документе, обеспечивают возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см. раздел "Примеры" ниже. Хотя конкретные

исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакции. Кроме того, многие соединения, полученные посредством описанных ниже способов, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с применением общепринятой химии, широко известной специалистам в данной области техники.

#### Сокращения

ACN ацетонитрил

абс. абсолютный

AcOH уксусная кислота

водн. водный

br. s широкий синглет

BuLi *n*-бутиллитий

CDI карбонилдиимидазол (CDI)

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезия

CO монооксид углерода

CuBr бромид меди(I)

d дублет

DCE дихлорэтан

DMBNH<sub>2</sub> 2,4-диметоксибензиламин

DMEA N, N'-диметилэтилендиамин

DMF диметилформаид

DMSO диметилсульфоксид

Et<sub>3</sub>N триэтиламин

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

ч час(часы)

HAUO<sub>4</sub> гексафторфосфонат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония

HCl хлористоводородная кислота

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

л литр(литры)

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

LiOH гидроксид лития

M молярный (моль/л)

Me метил

MeI метилйодид

MeOH метанол

мин минута(минуты)

мл миллилитр

мм миллиметр  
 МГц мегагерц  
 MS масс-спектрометрия  
 мкм микрометр  
 NaCl хлорид натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> бикарбонат натрия  
 NaOH гидроксид натрия  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> сульфат натрия  
 NH<sub>4</sub>Cl хлорид аммония  
 NMM 4-метилморфолин  
 ЯМР ядерный магнитный резонанс  
 Pd/C палладий на угле  
 преп. препаративный  
 q кваттет  
 к. т. комнатная температура  
*t<sub>R</sub>* время удерживания  
 s синглет  
 насыщ. насыщенный  
 t триплет  
 ТЕА триэтиламин  
 TFA трифторуксусная кислота  
 THF тетрагидрофуран

### Способы LCMS

**Способ 1 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6110, ESI; колонка: Kinetex C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,4 мин, 5-95% В за 2,6 мин, 95% В в течение 1,0 мин, 95-5% В за 0,01 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 2 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Xbridge Shield RP18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 15% В в течение 0,4 мин, 15-90% В за 3 мин, 90-100% В за 0,45 мин, 100-15% В за 0,01 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C

**Способ 3 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Luna LC-C18, 50 мм x 2 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 10% В в течение 0,4 мин, 10-100% В за 3,0 мин, 100% В в течение 0,45 мин, 100-10% В за 0,01 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 4 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Luna LC-C18, 50 мм x 2 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 1% В в течение 0,4 мин, 1-90% В за 3,0 мин, 90-100% В за 0,45 мин, 100-1% В за 0,01 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 5 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6125B, ESI; колонка: Agilent Poroshell SB-C18, 30 мм x 3,0 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 0,8 мин, 95% В в течение 0,41 мин, 95-5% В за 0,01 мин; расход: 2,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 6 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6125B, ESI; колонка: Agilent Poroshell SB-C18, 30 мм x 3,0 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 3 мин, 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В за 0,01 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 7 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & G6120B, ESI; колонка: Kinetex EVO C18 100A, 30 мм × 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 8 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6125B, ESI; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм × 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 0,8 мин, 95% В в течение 0,4 мин, 95-5% В за 0,01 мин; расход: 2,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 9 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6110, ESI; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм × 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% за 0,01 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 10 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм × 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% за 0,34 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 11 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Halo C18, 30 мм x 3,0 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В за 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% за 0,34 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 12 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Xbridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% за 0,34 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 13 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Luna LC-C18, 50 мм x 2 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,4 мин, 5-95% В за 2,6 мин, 95% В за 1,0 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В за 0,49 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 14 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: InfinityLab Poroshell SB-C18, 30 мм x 3,0 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 0,89 мин, 95% В в течение 0,26 мин, 95-5% за 0,44 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 15 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20ADXR&MS 2020, ESI; колонка: Shim-pack Velox SP-C18, 30 мм x 2,1 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% за 0,34 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 16 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Kinetex LC-C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,4 мин, 5-95% В за 3,0 мин, 95% В за 1,0 мин, 95-5% В за 0,5 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 17 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6120, ESI; колонка: XBridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5-95% В за 3,4 мин, 95% В в течение 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,64 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 18 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Xbridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 2,99 мин, 95% В в течение 0,50 мин, 95-5% за 0,01 мин; 5% В в течение 0,79 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 19 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6130, MSD; колонка: XBridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,4 мин, 5-95% В за 3,0 мин, 95% В в течение 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,64 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 20 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Kinetex C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% за 0,34 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 21 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В за 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,50 мин, 95-5% за 0,01 мин; 5% В в течение 0,29 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 22 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Xbridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 10% В в течение 0,01 мин, 10-80% В за 3,49 мин, 80% В в течение 0,30 мин, 80-10% В за 0,01 мин; 10% В в течение 0,49 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 23 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Xbridge Shield RPC18, 50 мм x 2,1, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,99 мин, 95-100% В за 0,80 мин, 100-5% В за 0,01 мин; 5% В в течение 0,39 мин; расход: 1,0 мл/мин (0,01-1,8 мин) и 1,2 мл/мин (1,81-2,20 мин); диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 24 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 1956A, ESI; колонка: Xbridge Shield RPC18, 50 мм x 2,1, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 10-80% В за 2,00 мин, 80% В в течение 0,48 мин, 80-10% В за 0,02 мин, 10% В в течение 1,50 мин; расход: 1,0 мл/мин (0,00-2,48 мин) и 1,2 мл/мин (2,50-3,00 мин); диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 25 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6120, ESI; колонка: Kinetex C18, 30 мм x

2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 1,00 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,19 мин; расход: 1,0 мл/мин (0-1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81-2,00 мин); диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 26 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В за 0,01 мин, 5-95% В за 2,99 мин, 95% В в течение 0,50 мин, 95-5% за 0,50 мин, 5% В в течение 0,30 мин; расход: 1,0 мл/мин; диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 27 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB MSD: LCMS-2010, ESI; колонка: Shim-pack Scepter C18, 33 мм x 3,0 мм, 3 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ACN; 0-60% В за 3,5 мин, 60% В в течение 0,30 мин, 60-0% В за 0,50 мин; расход: 0,8 мл/мин, 0,01-3,8 мин и 1,0 мл/мин, 3,81-4,3 мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 28 LCMS** Прибор: Agilent 1200, MSD 6150; колонка: Kinetex EVO C18, 30 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 3,49 мин, 95% В в течение 0,30 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,49 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 29 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Kinetex EVO, 5 мкм, C18, 30 x 2,1 мм; градиент: подвижная фаза А - 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В - 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 0-60% В за 0,79 мин, удержание 60% В в течение 0,4 мин, 0% В за 0,01 мин и удержание 0% В в течение 0,29 мин; расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 30 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: Poroshell SB-C18, 30 мм x 3,0 мм, 2,7 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% за 0,01 мин, 5% В в течение 0,29 мин; расход: 1,0 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 31 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & 6120B, ESI; колонка: XBridge RP18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,4 мин, 5-95% В за 3,0 мин, 95% В в течение 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,64 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 32 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Shim-Pack Scepter C18, 33 мм x 3,0 мм, 3 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 0% В в течение 0,01 мин, 0-60% В за 0,79 мин, 60% В в течение 0,4 мин, 60-0% В за 0,01 мин, 0% В в течение 0,29 мин; расход: 1,5 мл/мин; диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 33 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Shim-Pack Scepter C18, 33 мм x 3,0 мм, 3 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,46 мин, 95-5% В за 0,34 мин, 5% В в течение 0,29 мин; расход: 1,5 мл/мин; диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 34 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AB&MS 2010, ESI; колонка: Luna-C18, 50 мм x 2,0 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 0,04% трифторуксусной кислоты в воде, В: 0,02% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 2,99 мин, 95% В в течение 0,50 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,79 мин; расход: 1,0 мл/мин; диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 35 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: XBridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{COOCH}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,01 мин, 5-95% В за 0,69 мин, 95% В в течение 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин; 5% В в течение 0,34 мин, расход: 1,5 мл/мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 36 LCMS** Прибор: Agilent 1200 & G6110A, ESI; колонка: Xbridge Shield RPC18, 50 мм x 2,1, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 5-95% В за 3,00 мин, 95% В в течение 0,50 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,80 мин; расход: 1,0 мл/мин; диодно-матричное выявление; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 37 LCMS** Прибор: Agilent 1260 & 6120, ESI; колонка: Xbridge Shield RP18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 5% В в течение 0,4 мин, 5-90% В за 3 мин, 90-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, 5% В в течение 0,64 мин; расход: 0,8 мл/мин; УФ-выявление при 215 нм и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 100-1000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

**Способ 38 LCMS** Прибор: Shimadzu LC-20AD&MS 2020, ESI; колонка: XBridge C18, 50 мм x 2,1 мм, 5 мкм; градиент: подвижная фаза А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, В: ацетонитрил; 0-60% В за 2,49 мин, 60% В в течение 0,50 мин, 60-0% В за 0,01 мин, 0% В в течение 0,49 мин; расход: 1,0 мл/мин, 0,01-3,00 мин и 1,2 мл/мин, 3,01-3,50 мин; УФ-выявление при 220 и 254 нм; диапазон массы, выявляемый посредством MS: 50-2000 Да (ESI); температура колонки: 40°C.

### **Способы SFC**

**Способ 1 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 2 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 3 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,5 мин; 10-50% В за 3,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,5 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 4 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ Detector 2; Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 5 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Lux Cellulose-2, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 6 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IH, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50-10% В за 1,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 7 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; (S, S)-WHELK-O1, 50 × 4,6 мм I. D., 3,5 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 8 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IG-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 9 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IH-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50-10% В за 1,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 10 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Lux Cellulose-2, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в

течение 0,4 мин; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 11 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralcel OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,5 мин; 10-50% В за 3,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,5 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 12 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralcel IG-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 13 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IH-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 14 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50-10% В за 1,6 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 15 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 16 SFC** Прибор: Waters UPCC с QDA; Chiralpak OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,5 мин; 10-50% В за 3,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,5 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 17 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; (S, S)-WHELK-O1, 50 × 4,6 мм I. D., 3,5 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 18 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IG-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 19 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IG-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 3,2 мин; 5-40% В за 3,0 мин, 40% В в течение 3,0 мин, 40-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,40 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 20 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ; Lux Cellulose-2, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - MeOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 3,2 мин; 5-40% В за 3,0 мин, 40% В в течение 3,0 мин, 40-5% В за 0,4 мин, 5% В

в течение 0,4 мин; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 21 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - EtOH (0,1% IPAm, объем/объем); 5% В в течение 0,2 мин; 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-5% В за 0,4 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C

**Способ 22 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм, I. D., 3 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAm); 40% В: изократическое элюирование; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 23 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: MeOH (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,2 мин, 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 2,2 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 24 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ; колонка: (S, S)-WHELK-O1, 50 × 4,6 мм I. D., 3,5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,2 мин, 5-50% В за 1,0 мин, 50% В в течение 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,0 мин; расход: 3,4 мл/мин, температура колонки: 35°C.

**Способ 25 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором QDa; колонка: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAm, объем/объем); градиент 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В за 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 26 SFC** Прибор: Waters UPCC с QDA; колонка: (S, S)-WHELK-O1, 50 × 4,6 мм I. D., 3,5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 27 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин, температура колонки: 35°C.

**Способ 28 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм, I. D., 3 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAm); изократическое элюирование, 50% В; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 29 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ; колонка: Lux Cellulose-2, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: MeOH (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 30 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I.

D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 31 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralcel OD-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAм, объем/объем); изократическое элюирование при 50% В; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 32 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak OJ-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-40% В за 1,00 мин, 40-60% В за 1,00 мин, 60-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 33 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak OJ-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAм, объем/объем); градиент 10% В в течение 0,50 мин, 10-50% В за 3,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,50 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 34 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak OJ-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: MeOH (0,1% IPAм, объем/объем); градиент 10% В в течение 0,50 мин, 10-50% В за 3,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,50 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 35 SFC** Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAм, объем/объем); градиент 10% В в течение 0,50 мин, 10-50% В за 3,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,50 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 36 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak IC-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: MeOH (0,1% IPAм, объем/объем); градиент: 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,40 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 37 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ Detector 2; колонка: Chiralcel OJ-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В за 2,20 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 3,00 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 38 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak IC-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: IPA (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 39 SFC** Прибор: Waters UPCC с QDA; колонка: WK, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,20 мин, 10-50% В за 2,20 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,60 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 40 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: (S, S)-WHELK-O1, 50 × 4,6 мм I. D., 3,5 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм,

объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 41 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak IF-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 42 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AS-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 43 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak IG-3, 100 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,20 мин, 10-50% В за 2,20 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,60 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 44 SFC** Прибор: Waters UPCC с детектором SQ Detector 2; колонка: Chiralpak AS-3, 50 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>; подвижная фаза В: MeOH (0,1% IPAм, объем/объем); 5% В в течение 0,20 мин, 5-50% В за 1,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-5% В за 0,40 мин, 5% В в течение 0,4 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 45 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAм, объем/объем); изократическое элюирование, 50% В в течение 4,0 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 46 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralcel OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм, подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: ACN (0,1% IPAм, объем/объем); градиент 10% В в течение 0,50 мин, 10-50% В за 3,00 мин, 50% В в течение 1,00 мин, 50-10% В за 0,50 мин; расход: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35°C.

**Способ 47 SFC** Прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralcel OD-3, 150 × 4,6 мм I. D., 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - ACN (0,1% IPAм, объем/объем); 10% В в течение 0,2 мин; 10-50% В за 2,2 мин, 50% В в течение 1,0 мин, 50-10% В за 0,6 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C.

### **Способ XRPD**

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) получали с применением Bruker Advance D8 в геометрии отражения. Порошки анализировали с применением плоского кремниевого держателя образцов с нулевым фоном. Излучение представляло собой Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ). Дифрактограммы получали при значениях 2-тета, составляющих от 2° до 40°.

**Количество образца:** 5-10 мг

**Держатель образца:** плоский кремниевый держатель образца с нулевым фоном

### **Параметр XRPD**

Прибор	Bruker D8 Advance
--------	-------------------

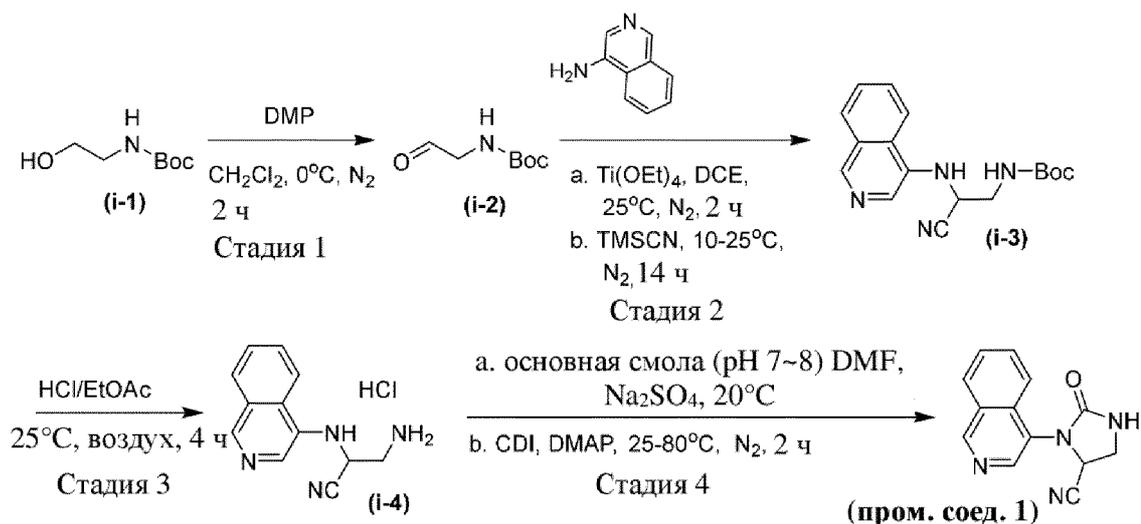
Детектор	LYNXEYE (режим 1D), открытый угол: 2,948°, режим сканирования: непрерывное сканирование
Излучение	CuK $\alpha$ (0,15418 нм)
Монохроматор	Никелевый фильтр
Мощность источника рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Радиус гониометра	280 мм
Размер шага	0,0164° (значение 2 тета)
Продолжительность шага	0,3 секунды на шаг
Диапазон сканирования	от 2° до 40° (значение 2-тета)
Продолжительность сканирования	Приблизительно 768 секунд
Щели	Первичный: фиксированный размер освещенного образца 10 мм; вторичный: открытый угол 2,2°, угловая щель Соллера: 2,5°

### **Определение стереохимии**

Подтверждение R-изомера было получено путем кристаллизации с белком, представляющим собой основную протеазу SARS-CoV-2, описанную ниже. Было обнаружено, что R-изомер является более активным изомером (см. пример 11). Соответственно, если не указано иное, более активные изомеры из приведенных ниже примеров обозначены как (R). Кроме того, для примеров, в которых могут встречаться цис/транс-конфигурации, подтверждение наличия цис- и транс-конфигураций получали посредством 2D ЯМР.

### ***Синтез промежуточных соединений***

Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**)



Стадия 1. В атмосфере  $\text{N}_2$  и при  $0^\circ\text{C}$  DMP (138,2 г, 325 ммоль, 1,05 экв.) добавляли одной порцией к раствору трет-бутил(2-гидроксиэтил)карбамата (**(i-1)**) (50,0 г, 310 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (680 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1, 3 л) и перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Водный слой отделяли от органического и экстрагировали с помощью ТВМЕ (1 л x 3). Объединенные органические растворы промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (1 л) и солевого раствора (500 мл), высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (соотношение петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата (**(i-2)**).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9,65$  (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

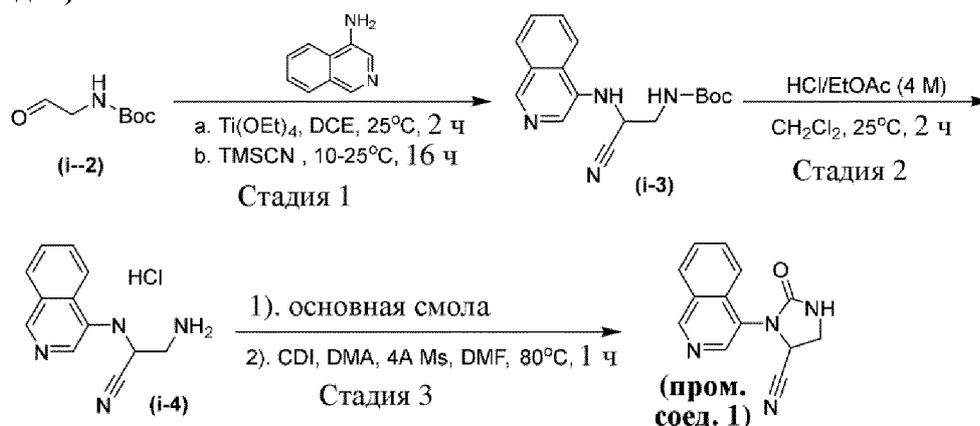
Стадия 2. К смеси трет-бутил-(2-оксоэтил)карбамата (**(i-2)**) (55,0 г, 345 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (1 л) добавляли изохинолин-4-амин (40,0 г, 277 ммоль, 0,8 экв.) и  $\text{Ti(OEt)}_4$  (209,2 г, 918 ммоль, 2,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ .  $\text{TMSCN}$  (136,5 г, 1375 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь при  $10^\circ\text{C}$ . Затем раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 14 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ , после чего реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (2 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл x 5). Затем фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**(i-3)**).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8,81$  (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,89 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,69 (ddd,  $J=1,3, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 6,12 (br d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,52 (dt,  $J=3,5, 6,2$  Гц, 1H), 3,94 (ddd,  $J=3,2, 6,5, 14,9$  Гц, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 3. К смеси трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**(i-3)**) (50,0 г, 160 ммоль, 1,0 экв.) добавляли  $\text{HCl/EtOAc}$  (4 М, 500 мл) при  $25^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением гидрохлорида 3-амино-

2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**i-4**). LCMS (способ 35):  $t_R=0,53$  мин,  $[M+1]^+$  213,2.

Стадия 4. Гидрохлорид 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**i-4**) (45,0 г, 212 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (200 мл) и повышали основность с помощью основной смолы (Amberlyst® A-21) до pH=7-8. В смесь добавляли  $Na_2SO_4$  (50 г). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DMF (100 мл  $\times$  2). Объединенный фильтрат высушивали и фильтровали с получением раствора. В данный раствор добавляли CDI (68,7 г, 424 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (2,5 г, 21,2 ммоль, 0,1 экв.) и молекулярные сита с размером пор 4Å (25 г) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 1/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в порошок с MeOH (50 мл) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**). LCMS (способ 1):  $t_R=0,76$ ,  $[M+1]^+$  239,1.  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,05 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,91 (ddd,  $J=1,1, 7,0, 8,4$  Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,39 (dd,  $J=4,2, 9,1$  Гц, 1H), 4,13 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 3,90 (dd,  $J=4,3, 9,8$  Гц, 1H).

Альтернативный синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**)



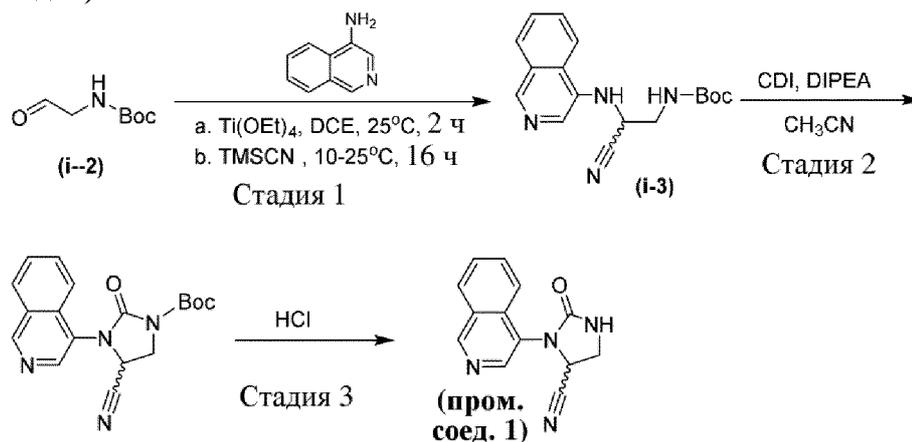
Стадия 1. К раствору трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата (**i-2**) (20,0 г, 125,64 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (300 мл) добавляли изохинолин-4-амин (18,1 г, 125,64 ммоль, 1,0 экв.) и  $Ti(OEt)_4$  (57,32 г, 251,28 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C в атмосфере  $N_2$ . Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . TMSCN (37,40 г, 376,92 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь при 10°C. Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ , после чего реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (800 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью  $CH_2Cl_2$  (500 мл  $\times$  5). Затем водный слой экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  и органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (330 г, элюент 60% этилацетат/петролейный эфир, 200 мл/мин) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**i-3**).  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ , 296 К)  $\delta=8,81$  (s,

1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,89 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,71 (dt,  $J=1,1, 7,6$  Гц, 1H), 7,62 (dt,  $J=1,1, 7,6$  Гц, 1H), 6,13 (br d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,40 (br t,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,53 (dt,  $J=3,2, 6,1$  Гц, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 2. К смеси трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**i-3**) (23,0 г, 73,72 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 150 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь концентрировали с получением гидрохлорида 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**i-4**), который можно было использовать без дополнительной очистки.

Стадия 3. Гидрохлорид 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**i-4**) (37,0 г, неочищенный, 149,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (200 мл) и повышали основность с помощью основной смолы до pH=7-8. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DMF (30 мл  $\times$  4). Объединенный фильтрат высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали с получением раствора. В данный раствор добавляли CDI (48,3 г, 298,38 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (1,8 г, 14,92 ммоль, 0,1 экв.) и молекулярные сита с размером пор 4Å (15 г) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$  и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (220 г, элюент 50~60% MeOH/этилацетат, 200 мл/мин) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством RP-MPLC (FA-MeOH) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**). LCMS (способ 29):  $t_R=0,51$  мин,  $[\text{M}+1]^+=239,1$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 К)  $\delta= 9,31$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,91 (dt,  $J=1,0, 7,7$  Гц, 1H), 7,78 (dt,  $J=1,0, 7,7$  Гц, 1H), 5,38 (dd,  $J=4,2, 9,1$  Гц, 1H), 4,12 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 3,90 (dd,  $J=4,1, 9,8$  Гц, 1H).

Альтернативный синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**)



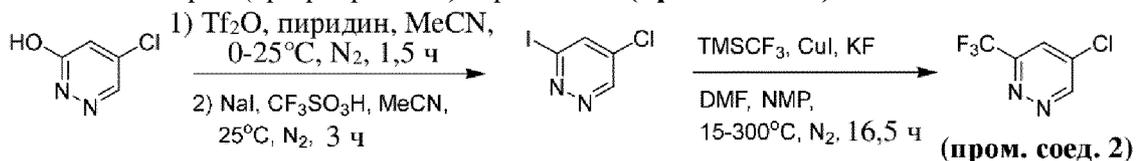
Стадия 1. К раствору трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата (**i-2**) (20,0 г, 125,64 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (300 мл) добавляли изохинолин-4-амин (18,1 г, 125,64 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (57,32 г, 251,28 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . TMSCN (37,40 г, 376,92 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь при 10°C. Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч в

атмосфере  $N_2$ , после чего реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (800 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью  $CH_2Cl_2$  (500 мл  $\times$  5). Затем водный слой экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  и органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (330 г, элюент 60% этилацетат/петролейный эфир, 200 мл/мин) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**i-3**).  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ , 296 К)  $\delta$ =8,81 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,89 (d,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,71 (dt,  $J$ =1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,62 (dt,  $J$ =1,1, 7,6 Гц, 1H), 6,13 (br d,  $J$ =5,7 Гц, 1H), 5,40 (br t,  $J$ =6,1 Гц, 1H), 4,53 (dt,  $J$ =3,2, 6,1 Гц, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 2. К раствору трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**i-3**) (23,0 г, 73,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (173 мл) добавляли DIPEA (25,4 г, 196,5 ммоль, 2,67 экв.) и CDI (31,9 г, 196,5 ммоль, 2,67 экв.) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч с осаждением твердого вещества. Смесь выливали в  $H_2O$  (200 мл) с осаждением твердого вещества, перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Влажный осадок высушивали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилата.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилата (20,2 г, 59,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) добавляли по каплям 4,5 н. водный раствор HCl (100 мл) при 0-5°C, смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 1 н. водный раствор NaOH для доведения значения pH до 8-9 с осаждением твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью  $H_2O$  (100 мл), собирали и высушивали при пониженном давлении с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**). LCMS (способ 29):  $t_R$ =0,51 мин,  $[M+1]^+$ =239,1  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ , 298 К)  $\delta$ = 9,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d,  $J$ =8,3 Гц, 1H), 8,04 (d,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,91 (dt,  $J$ =1,0, 7,7 Гц, 1H), 7,78 (dt,  $J$ =1,0, 7,7 Гц, 1H), 5,38 (dd,  $J$ =4,2, 9,1 Гц, 1H), 4,12 (t,  $J$ =9,4 Гц, 1H), 3,90 (dd,  $J$ =4,1, 9,8 Гц, 1H).

Синтез 5-хлор-3-(трифторметил)пиридазина (**пром. соед. 2**).

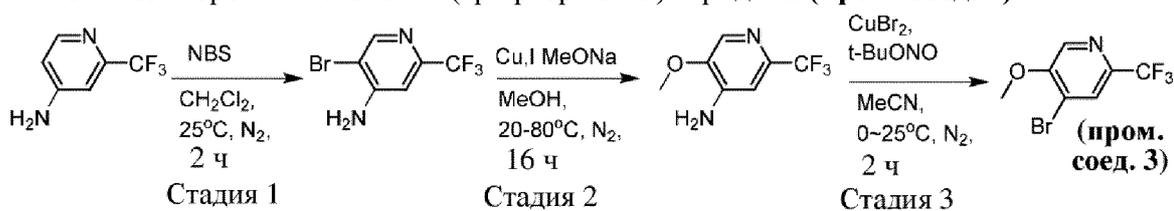


Стадия 1. К раствору 5-хлорпиридазин-3-ола (2,5 г, 19,23 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (1,8 г, 23,08 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (17 мл) добавляли  $Tf_2O$  (7,6 г, 26,92 ммоль, 1,4 экв.) при 0 °C в атмосфере  $N_2$ . Раствор перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Затем к смеси добавляли NaI (3,5 г, 23,08 ммоль, 1,2 экв.) и  $CF_3SO_3H$  (3,2 г, 21,15 ммоль, 1,1 экв.) при 25°C и раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (50 мл) и доводили до pH=10,0 с помощью 1 М водного раствора NaOH. К смеси добавляли насыщенный водный раствор  $Na_2CO_3$  (50 мл) и насыщенный водный раствор

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (150 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением 5-хлор-3-йодпиридазина. **LCMS (способ 15):**  $t_R=0,64$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  240,9.

Стадия 2. CuI (874 мг, 4,59 ммоль, 1,1 экв.) и KF (267 мг, 4,59 ммоль, 1,1 экв.) тщательно перемешивали и смесь нагревали при  $300^\circ\text{C}$  при пониженном давлении в течение 30 мин до появления зеленоватого цвета. Затем смесь охлаждали до  $15^\circ\text{C}$ . Добавляли 5-хлор-3-йодпиридазин (1,0 г, 4,17 ммоль, 1,0 экв.), безводный DMF (5 мл), NMP (5 мл) и  $\text{TMSCF}_3$  (3,0 г, 20,5 ммоль, 5,0 экв.) и смесь энергично перемешивали в течение 16 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь медленно выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 5-хлор-3-(трифторметил)пиридазина (**пром. соед. 2**). **LCMS (способ 30):**  $t_R=1,39$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  182,9.

Синтез 4-бром-5-метокси-2-(трифторметил)пиридина (**пром. соед. 3**)



Стадия 1. К смеси 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (1,0 г, 6,17 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) добавляли NBS (1,1 г, 11,28 ммоль, 2,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 5/1) с получением 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина.

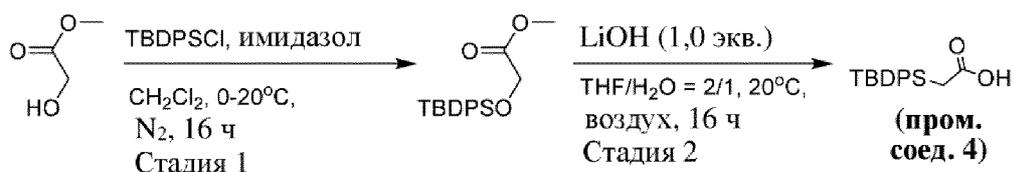
Стадия 2. К смеси 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (2,5 г, 15,32 ммоль, 1,0 экв.) и CuI (2,1 г, 15,32 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли (2,2 г, 15,32 ммоль, 1,0 экв.) при  $20^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 4/1 до 3/1) с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амина.

Стадия 3. К смеси 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (500 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли  $\text{CuBr}_2$  (1,2 г, 5,20 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь

перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. К смеси добавляли t-BuONO (335 мг, 2,86 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением 4-бром-5-метокси-2-(трифторметил)пиридина (**пром. соед. 3**).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,08 (s, 3H).

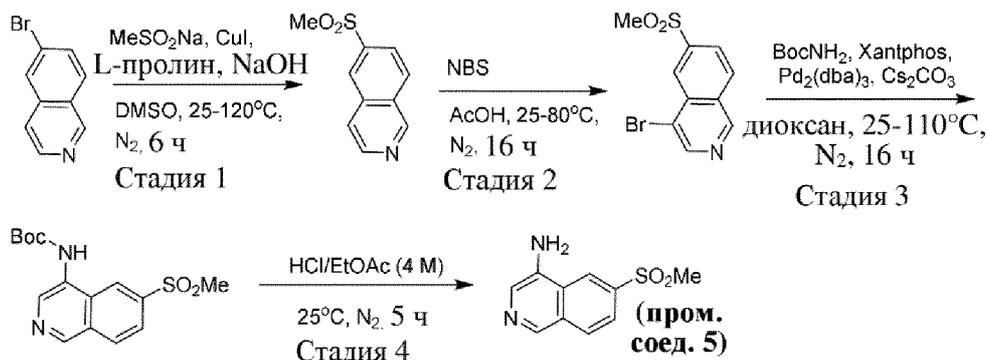
Синтез 2-(трет-бутилдифенилсилил)уксусной кислоты (**пром. соед. 4**)



Стадия 1. К смеси метил-2-гидроксиацетата (5,0 г, 55,51 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) добавляли имидазол (7,6 г, 111,01 ммоль, 2,0 экв.) при 20°C. TBDPSCl (18,3 г, 66,61 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 4/1 до 7/3, 80 мл/мин) с получением метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетата. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,76-7,66 (m, 4H), 7,49-7,35 (m, 6H), 4,26 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,11 (s, 9H)

Стадия 2. К раствору метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетата (5,8 г, 17,66 ммоль, 1,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (60 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (737 мг, 17,66 ммоль, 1,0 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, гасили с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и подкисляли до pH 3~4 с помощью водн. раствора HCl (0,5 M). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 3/17 до 1/4, 80 мл/мин) с получением 2-(трет-бутилдифенилсилил)уксусной кислоты (**пром. соед. 4**). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,66 (dd, J=1,3, 7,9 Гц, 4H), 7,52-7,39 (m, 6H), 4,24 (s, 2H), 1,12 (s, 9H)

Синтез 6-(метилсульфонил)изохинолин-4-амина (**пром. соед. 5**)



Стадия 1. К смеси 6-бромизохинолина (5,0 г, 24,03 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (60 мл) добавляли  $\text{MeSO}_2\text{Na}$  (6,1 г, 60,08 ммоль, 2,5 экв.),  $\text{CuI}$  (915 мг, 4,81 ммоль, 0,2 экв.), L-пролин (830 мг, 7,21 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{NaOH}$  (288 мг, 7,21 ммоль, 0,3 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Смесь гасили с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (80 мл  $\times$  2). Органические слои промывали водн. раствором  $\text{NaCl}$  (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=100/1~1/1) с получением 6-(метилсульфонил)изохинолина.  **$^1\text{H ЯМР}$** : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,72 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J=1,6, 8,7$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 3,15 (s, 3H).

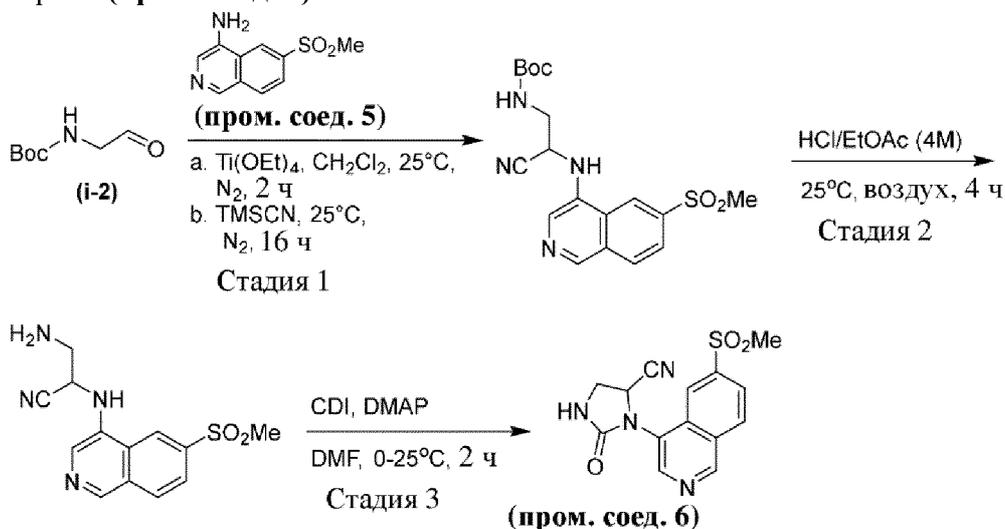
Стадия 2. К смеси 6-(метилсульфонил)изохинолина (3,5 г, 16,89 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{AcOH}$  (50 мл) добавляли  $\text{NBS}$  (4,5 г, 25,34 ммоль, 1,5 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), доводили до  $\text{pH}=7$  с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (60 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (120 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=100/1~3/1) с получением 4-бром-6-(метилсульфонил)изохинолина.

Стадия 3. К смеси 4-бром-6-(метилсульфонил)изохинолина (4,0 г, 13,94 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{BocNH}_2$  (3,3 г, 27,88 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (570 мг, 0,70 ммоль, 0,05 экв.),  $\text{Xantphos}$  (804 мг, 1,39 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,6 г, 41,82 ммоль, 3,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (80 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 1/1) с получением трет-бутил(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)карбамата.

Стадия 4. Смесь трет-бутил(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)карбамата (3,0 г, 9,31 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{HCl/EtOAc}$  (50 мл, 4 М) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в

течение 5 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (30 мл), доводили до pH=7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1) с получением 6-(метилсульфонил)изохинолин-4-амина (**пром. соед. 5**). <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).

Синтез 3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 6**)



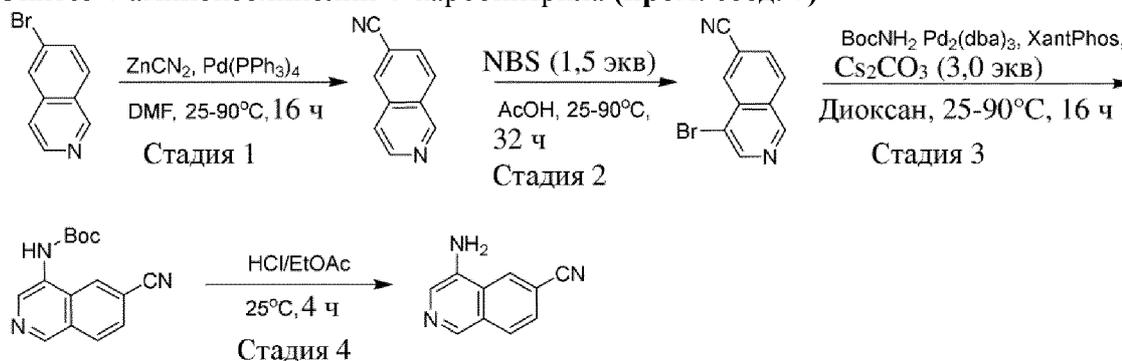
Стадия 1. К раствору трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата (**i-2**) (10,7 г, 56,24 ммоль, 2,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мл) добавляли 6-(метилсульфонил)изохинолин-4-амин (**пром. соед. 5**) (5,0 г, 22,49 ммоль, 1,0 экв.) и Ti(OEt)<sub>4</sub> (10,3 г, 44,98 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем добавляли TMSCN (6,7 г, 67,47 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (150 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1) с получением трет-бутил(2-циано-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата. LCMS (способ 5): t<sub>R</sub>=0,759 мин, [M+1]<sup>+</sup> 391,1

Стадия 2. Раствор трет-бутил(2-циано-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (5,8 г, 14,85 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/EtOAc (70 мл, 4 M) перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли с помощью DMF (10 мл) и доводили pH до 8 с применением щелочной смолы.

Раствор концентрировали с получением 3-амино-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)пропаннитрила, который применяли без дополнительной очистки.

Стадия 3. К раствору 3-амино-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)пропаннитрила (4,0 г, 13,79 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли CDI (4,5 г, 27,58 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (169 мг, 1,38 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, **петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1**) с получением 3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 6**). <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,54 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,62 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,86 (dd, J=4,8, 9,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H).

Синтез 4-аминоизохинолин-6-карбонитрила (**пром. соед. 7**)



Стадия 1. К раствору 6-бромизохинолина (5,0 г, 24,03 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли ZnCN<sub>2</sub> (1,7 г, 14,40 ммоль, 0,6 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,4 г, 1,20 ммоль, 0,05 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат гасили с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100/1~1/1) с получением изохинолин-6-карбонитрила. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J=5,8 Гц, 1H).

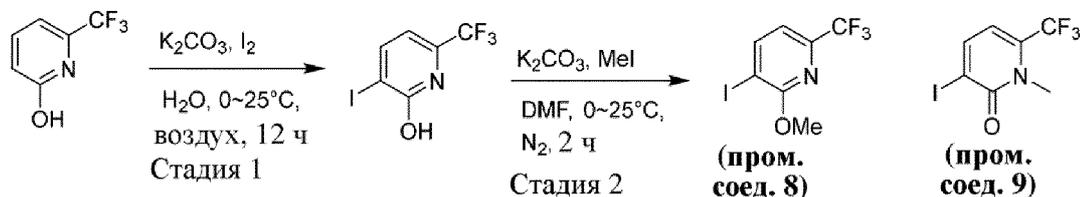
Стадия 2. К раствору изохинолин-6-карбонитрила (4,7 г, 30,49 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (50 мл) добавляли NBS (6,5 г, 36,58 ммоль, 1,5 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 32 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100/1~1/1) с получением 4-бромизохинолин-6-карбонитрила. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H).

Стадия 3. К раствору 4-бромизохинолин-6-карбонитрила (4,0 г, 17,16 ммоль, 1,0 экв.)

и  $\text{WocNH}_2$  (3,6 г, 34,32 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (450 мг, 0,85 ммоль, 0,05 экв.),  $\text{XantPhos}$  (640 мг, 1,70 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15,3 г, 51,48 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (80 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 3/1) с получением продукта, представляющего собой трет-бутил(6-цианоизохинолин-4-ил)карбамат.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$ =9,19-9,08 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (d,  $J$ =8,5 Гц, 1H), 7,76 (dd,  $J$ =1,3, 8,4 Гц, 1H), 1,57 (s, 9H).

Стадия 4. Смесь трет-бутил(6-цианоизохинолин-4-ил)карбамата (500 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{HCl/EtOAc}$  (5 мл, 4 N) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (1 мл), доводили до pH=7 с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  при 0°C и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (5 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-аминоизохинолин-6-карбонитрила (**пром. соед. 7**). **LCMS (способ 5):**  $t_R$ =0,512 мин,  $[\text{M}+1]^+$  170,1.

Синтез 3-йод-2-метокси-6-(трифторметил)пиридина (**пром. соед. 8**) и 3-йод-1-метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (**пром. соед. 9**)



Стадия 1. К смеси  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,1 г, 36,79 ммоль, 3,0 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) добавляли 6-(трифторметил)пиридин-2-ол (2,0 г, 12,26 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{I}_2$  (4,7 г, 18,39 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл), фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =100/1~0/1) с получением 3-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-ола.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$ =11,39 (br s, 1H), 8,20 (d,  $J$ =7,4 Гц, 1H), 6,59 (d,  $J$ =7,4 Гц, 1H).

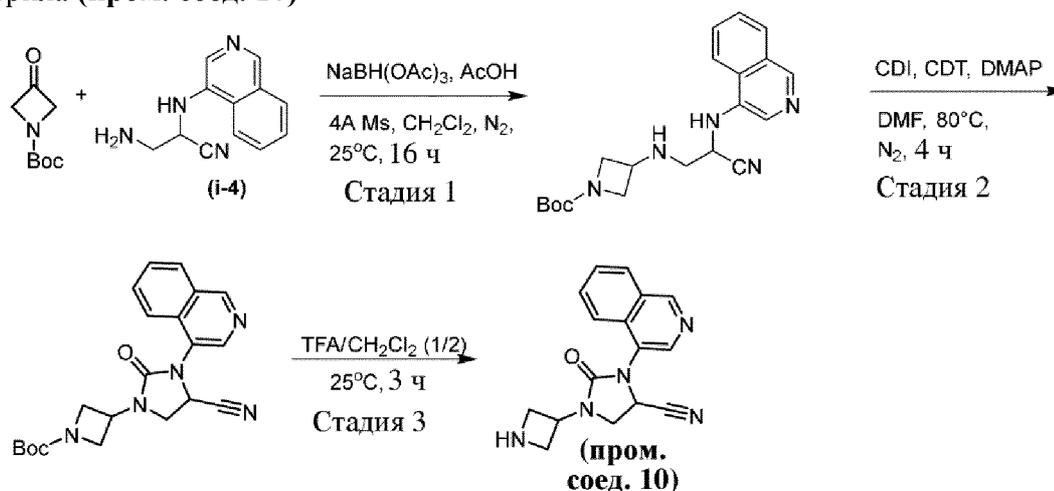
Стадия 2. К смеси 3-йод-6-(трифторметил)пиридин-2-ола (1,7 г, 5,88 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{DMF}$  (15 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,6 г, 11,76 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и  $\text{MeI}$  (1,3 г, 8,82 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{DMF}$  (4 мл) по каплям при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои

промывали соевым раствором (80 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением 3-йод-2-метокси-6-(трифторметил)пиридина (**пром. соед. 8**) и 3-йод-1-метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (**пром. соед. 9**).

3-Йод-2-метокси-6-(трифторметил)пиридин (**пром. соед. 8**):  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=8,18$  (d,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,02 (d,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 4,05 (d,  $J=0,8$  Гц, 3 H).

3-йод-1-метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (**пром. соед. 9**):  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=8,05$  (d,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 6,42 (d,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 3,70 (s, 3 H).

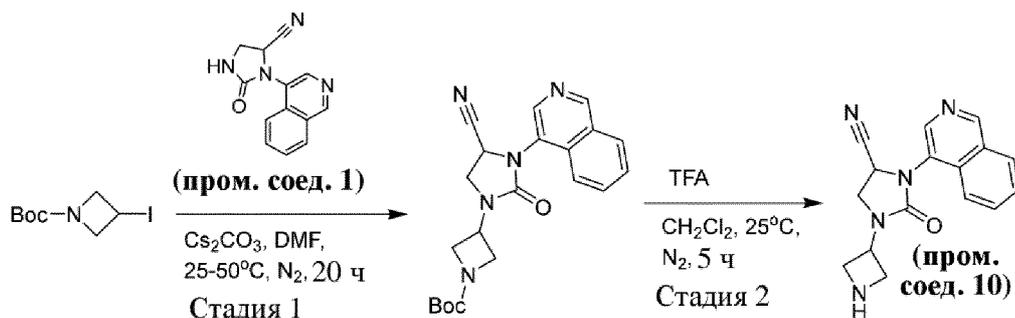
Синтез 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**)



Стадии 1-2. Трет-бутил-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата вместо 3-метилциклобутан-1-она.

Стадия 3. К смеси трет-бутил-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,07 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 мл) добавляли TFA (12 мл) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и лиофилизировали с получением 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**). LCMS (способ 18):  $t_{\text{R}}=0,431$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  293,9.

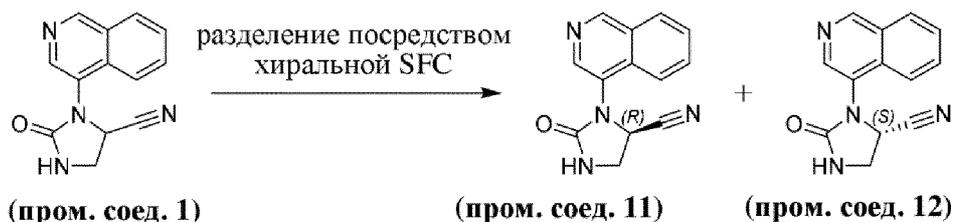
Альтернативный синтез 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**)



Стадия 1. К смеси трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,15 ммоль, 3,0 экв.) и 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (330 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (903 мг, 2,77 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/THF=от 100/0 до 60/40) с получением трет-бутил-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата.

Стадия 2. К смеси трет-бутил-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 мл) добавляли TFA (1 мл) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), ACN (2 мл) и лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 мм x 25 мм, 5 мкм; жидкая фаза: [А - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; В - ACN], В%: 5-35%, 10 мин]) с получением 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**). LCMS (способ 36):  $t_R=1,150$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  294,2.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 5,39 (dd,  $J=4,3, 9,0$  Гц, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,27 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,16-4,10 (m, 3H), 3,94-3,82 (m, 2H).

Синтез (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 11**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 12**)



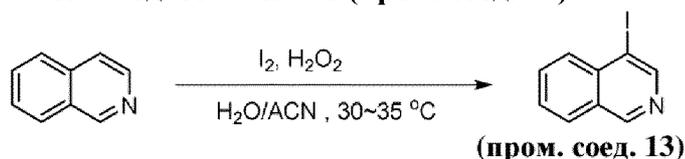
3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**пром. соед. 1**) (20 г, 83,65 ммоль, 1,0 экв.) разделяли посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 50 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А -  $\text{CO}_2$ ; В - ACN], В%: 60-60%, 20 мин]) с получением

двух пиков.  $t_{R1}=1,333$  мин;  $t_{R2}=2,762$  мин.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**пром. соед. 11**). **LCMS (способ 32):**  $t_R=0,603$  мин,  $[M+1]^+$  239,0.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91 (br d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,83 (br t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 6,57 (br s, 1H), 5,00 (dd,  $J=4,9, 9,0$  Гц, 1H), 4,05 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,93 (dd,  $J=4,8, 9,4$  Н z, 1H). **SFC:** прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IH-3, 100 мм × 4,6 мм, 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAm, объем/объем); 60% А в течение 4,0 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C:  $t_R=1,323$  мин, 99,9%.

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**пром. соед. 12**). **LCMS (способ 32):**  $t_R=0,606$  мин,  $[M+1]^+$  239,0.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,00 (dd,  $J=4,9, 9,0$  Гц, 1H), 4,06 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,94 (dd,  $J=4,9, 9,5$  Гц, 1H). **SFC:** прибор: Waters UPCC с PDA; Chiralpak IH-3, 100 мм × 4,6 мм, 3 мкм; градиент: подвижная фаза А - CO<sub>2</sub>, В - IPA (0,1% IPAm, объем/объем); 60% А в течение 4,0 мин; расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C:  $t_R=2,658$  мин, 99,7%.

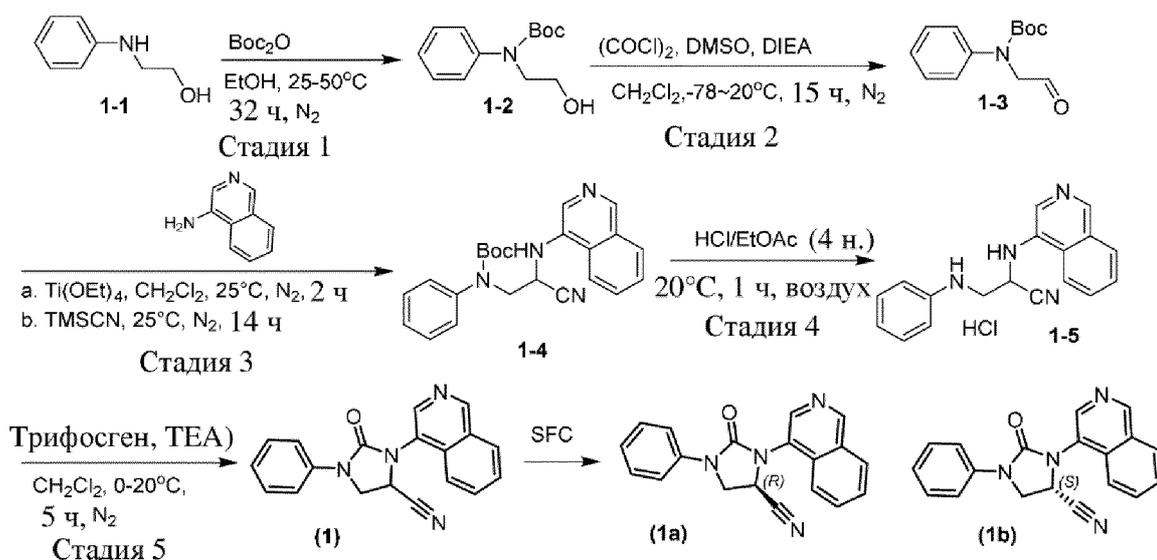
#### Синтез 4-йодизохинолина (**пром. соед. 13**)



В реактор объемом 1 л добавляли воду (100 мл), ацетонитрил (50 мл), изохинолин (25 г, 1,0 экв.) и йод (29,5 г, 0,6 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (65,8 г, 3,0 экв., 30% в воде) добавляли по каплям в течение 2 ч при 30-35°C. Реакционную смесь перемешивали при 30-35°C в течение 4-6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 20-25°C. Добавляли 40% водн. раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (160 мл) для гашения реакционной смеси с последующим добавлением этилацетата (375 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (100 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 г), концентрировали с получением неочищенного продукта (48,1 г). К неочищенному продукту добавляли н-гептан (125 мл). Нагревали до 70-75°C и перемешивали в течение 30 мин. Охлаждали до 60-65°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Медленно охлаждали до 0-5°C и перемешивали при 0-5°C еще в течение 1 ч. Фильтровали и промывали влажный осадок н-гептаном. Влажный осадок высушивали при пониженном давлении при 50°C в течение 16 ч с получением 4-йодизохинолина (**пром. соед. 13**).  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sup>6</sup>):  $\delta$  7,79 (ddd, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,28 (s, 1H). **HRMS:** рассчитанное значение для C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>IN  $[M+H]^+$  255,9623, найденное значение: 255,9605.

#### Синтез иллюстративных соединений

**Пример 1.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила (**1**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила (**1a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила (**1b**)



Стадия 1. К смеси 2-(фениламино)этан-1-ола (**1-1**) (12,5 г, 91,12 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (150 мл) добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (20,0 г, 91,12 ммоль, 1,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 32 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил(2-гидроксиэтил)(фенил)карбамата (**1-2**).  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=7,37\text{--}7,30$  (m, 2H), 7,24–7,17 (m, 3H), 3,82–3,74 (m, 4H), 2,84 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2. К раствору  $(\text{COCl})_2$  (12,0 г, 63,21 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (540 мл) добавляли по каплям раствор DMSO (14,8 г, 189,64 ммоль, 3,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Раствор трет-бутил(2-гидроксиэтил)(фенил)карбамата (**1-2**) (3,1 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. DIEA (52,2 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь перемешивали при  $-78\sim 20^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл), экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл x 2). Органические слои промывали соевым раствором (300 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/EtOAc=10/1~5/1) с получением трет-бутил(2-оксоэтил)(фенил)карбамата (**1-3**).  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,79$  (s, 1H), 7,44–7,38 (m, 2H), 7,34–7,28 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 3. К смеси трет-бутил(2-оксоэтил)(фенил)карбамата (**1-3**) (4,7 г, 19,98 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (9,1 г, 39,96 ммоль, 2,0 экв.) и изохинолин-4-амин (2,8 г, 19,98 ммоль, 1,0 экв.) по очереди при  $25^\circ\text{C}$  и смесь затем перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли  $\text{TMSCN}$  (5,9 г, 59,94 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл), экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл x 2) и промывали объединенные органические слои соевым раствором (300 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)(фенил)карбамата (**1-4**). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,77 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,64 (dt, J=1,3, 7,6 Гц, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,06 (br d, J=7,1 Гц, 2H), 5,93 (br s, 1H), 4,76-4,58 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,94 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 1,33 (br s, 9H).

Стадия 4. Смесь трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)(фенил)карбамата (**1-4**) (7,0 г, 18,02 ммоль, 1,0 экв.) в 4 М HCl в EtOAc (300 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали в порошок с EtOH (50 мл) при 70°C в течение 5 минут. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью EtOH и собирали с получением гидрохлорида 2-(изохинолин-4-иламино)-3-(фениламино)пропаннитрила (**1-5**). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,25 (s, 1H), 8,83 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,44 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,21-8,07 (m, 3H), 7,99 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 7,55-7,39 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,76 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 6,62 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,19 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 4,01-3,79 (m, 2H).

Стадия 5. К смеси гидрохлорида 2-(изохинолин-4-иламино)-3-(фениламино)пропаннитрила (**1-5**) (3,5 г 10,78 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) добавляли ТЕА (5,4 г, 53,90 ммоль, 5,0 экв.) и трифосген (3,2 г, 10,78 ммоль, 1,0 экв.) по очереди при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл), экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 мм x 70 мм, 15 мкм); жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 20-50%, 20 мин]) с получением рацемата 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила (**1**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,08 мин, [M+1]<sup>+</sup> 315,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,12 (dd, J=4,7, 9,1 Гц, 1H), 4,54 (t, J=9,4 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=4,8, 9,6 Гц, 1H).

Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-IP]; B%: 55-55%, 12 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(нафталин-1-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрил (**47a**)

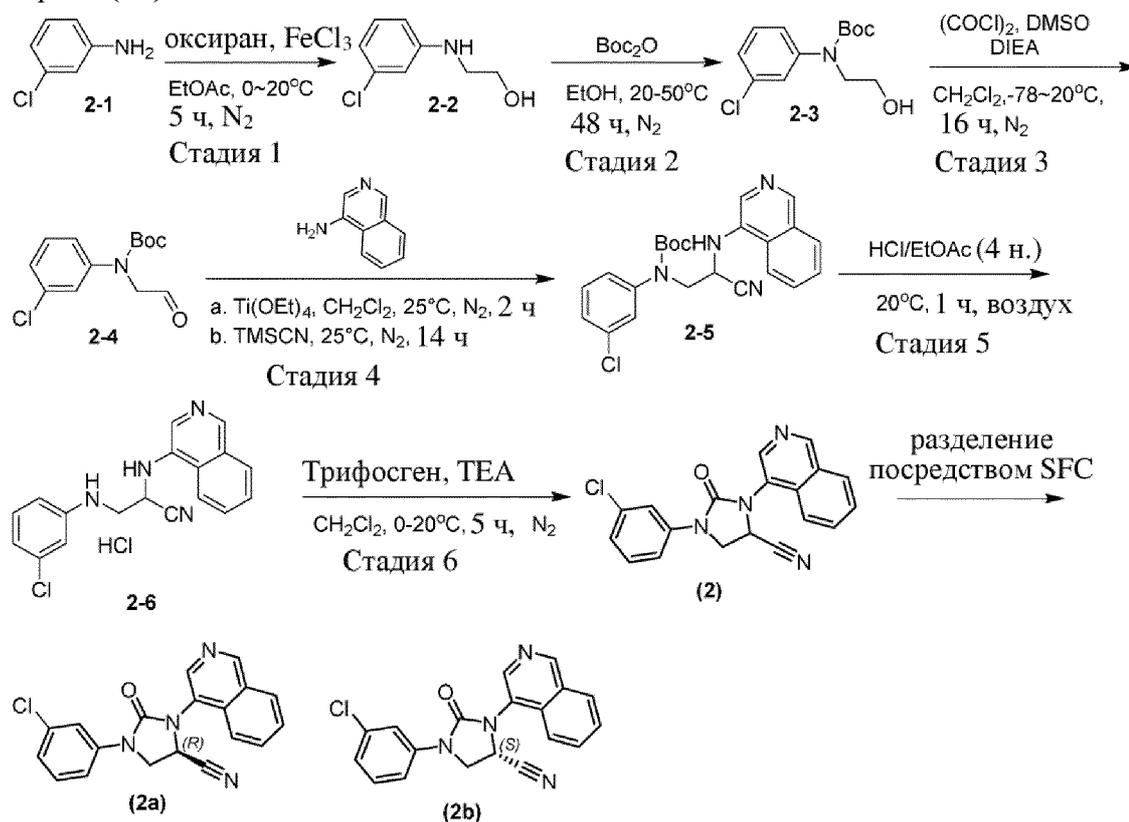
LCMS (способ 3): t<sub>R</sub>=2,67 мин, [M+1]<sup>+</sup> 315,1. SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,43 мин, ee%=99,3%. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,34 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,09 (dd, J=4,8, 9,1 Гц, 1H), 4,51 (t, J=9,4 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=4,7, 9,7 Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(нафталин-1-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрил (**47b**)

LCMS (способ 3): t<sub>R</sub>=2,67 мин [M+1]<sup>+</sup> 315,1. SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,73 мин,

ee%=99,5%. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,34 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 5,10 (dd, J=4,8, 9,1 Гц, 1H), 4,52 (t, J=9,4 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=4,7, 9,7 Гц, 1H).

**Пример 2.** Синтез 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**2**), (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**2a**) и (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**2b**)



Стадия 1. К смеси 3-хлоранилина (**2-1**) (12,5 г, 91,12 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (500 мл) добавляли FeCl<sub>3</sub> (625 мг, 3,88 ммоль, 0,04 экв.) при 0°C. Оксيران (10,8 г, 244,96 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением 2-((3-хлорфенил)амино)этан-1-ола (**2-2**). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,08 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,63 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,97 (br s, 1H).

Стадия 2. К смеси 2-((3-хлорфенил)амино)этан-1-ола (**2-2**) (15,5 г, 90,31 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли Boc<sub>2</sub>O (19,7 г, 90,31 ммоль, 1,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной

хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил(3-хлорфенил)(2-гидроксиэтил)карбамата (**2-3**).  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=7,34-7,29$  (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,88-3,79 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 3. К раствору  $(\text{COCl})_2$  (10,5 г, 82,80 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (540 мл) добавляли по каплям DMSO (13,0 г, 165,60 ммоль, 3,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Трет-бутил(3-хлорфенил)(2-гидроксиэтил)карбамат (**2-3**) (15,0 г, 55,20 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляли DIEA (45,5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и смесь нагревали до  $20^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}=10/1\sim 5/1$ ) с получением трет-бутил(3-хлорфенил)(2-оксоэтил)карбамата (**2-4**).  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,70$  (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,14 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4. К смеси трет-бутил(3-хлорфенил)(2-оксоэтил)карбамата (**2-4**) (6,0 г, 22,24 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) по очереди добавляли изохинолин-4-амин (3,2 г, 22,24 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (10,1 г, 44,48 ммоль, 2,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли  $\text{TMSCN}$  (6,6 г, 66,72 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил(3-хлорфенил)(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**2-5**).  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=8,85$  (s, 1H), 7,98 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (br d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,04 (br d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 5. Смесь трет-бутил(3-хлорфенил)(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)карбамата (**2-5**) (8,0 г, 18,90 ммоль, 1,0 экв.) в 4 М  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (100 мл) перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирали в порошок с  $\text{EtOH}$  (60 мл) при  $70^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью  $\text{EtOH}$ , собирали и высушивали с получением гидрохлорида 3-((3-хлорфенил)амино)-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**2-6**).  $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,25$  (s, 1H), 8,77 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,45 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,19-8,07 (m, 3H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,08 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,77 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,67 (dd,  $J=1,5, 8,3$  Гц, 1H),

6,57 (dd,  $J=1,3, 7,9$  Гц, 1H), 5,17 (q,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,98-3,80 (m, 2H).

Стадия 6. К смеси гидрохлорида 3-((3-хлорфенил)амино)-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (**2-6**) (4,0 г, 12,39 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавляли по очереди ТЕА (6,3 г, 61,96 ммоль, 5,0 экв.) и трифосген (3,6 г, 12,39 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250×70 мм, 15 мкм); жидкая фаза: [А -  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% FA); В - ACN], В%: 30-60%, 20 мин]) с получением рацемата 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**2**). Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA; В%: 55-55%, 13 мин) с получением энантиомера 1 и энантиомера 2.

**Рацемат 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (2)**

**LCMS (способ 1):**  $t_R=2,32$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  349,0.  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,95 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,84 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,44 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,12 (dd,  $J=4,7, 9,1$  Гц, 1H), 4,54 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J=4,8, 9,6$  Гц, 1H).

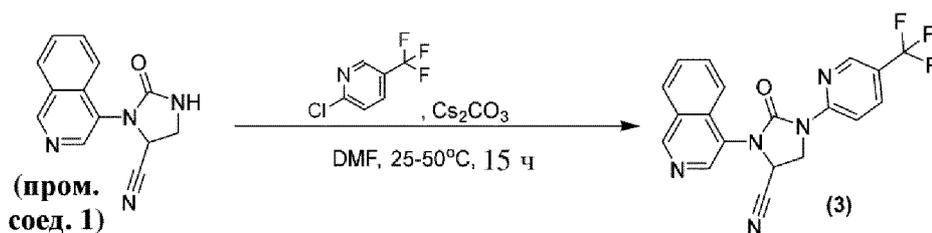
**Энантиомер 1: (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (2a)**

**LCMS (способ 3):**  $t_R=2,50$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  349,0. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,42$  мин, ee%=99,5%.  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,90 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,66 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=1,6, 8,3$  Гц, 1H), 7,36 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,17 (dd,  $J=1,0, 7,9$  Гц, 1H), 5,28 (br d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,56 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H).

**Энантиомер 2: (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (2b)**

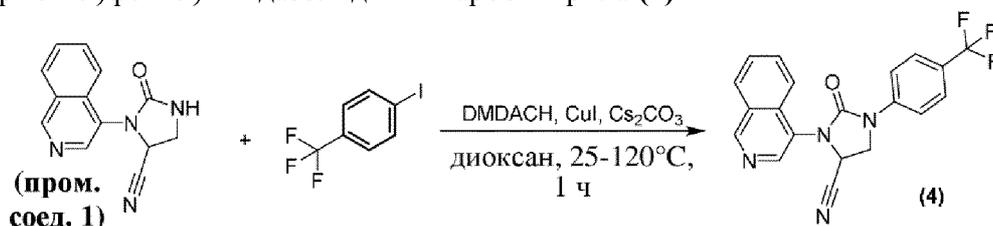
**LCMS (способ 3):**  $t_R=2,54$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  349,0. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,65$  мин, ee%=99,8%.  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,66 (t,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,50 (dd,  $J=1,5, 8,3$  Гц, 1H), 7,36 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (dd,  $J=1,1, 7,9$  Гц, 1H), 5,23 (br dd,  $J=4,4, 8,9$  Гц, 1H), 4,55 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H).

**Пример 3.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (3)



К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (пром. соед. 1) (100 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (92 мг, 0,50 ммоль, 1,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (205 мг, 4,24 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C. Раствор перемешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100×30 мм x 10 мкм; жидкая фаза: [А - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В - АСN], В%: 35-55%, 8 мин]) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (3). **LCMS (способ 3):** t<sub>R</sub>=3,1 мин, [M+1]<sup>+</sup> 384,1. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,38 (s, 1H), 8,77-8,61 (m, 2H), 8,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,12 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,75 (d, J=6,8 Гц, 2H).

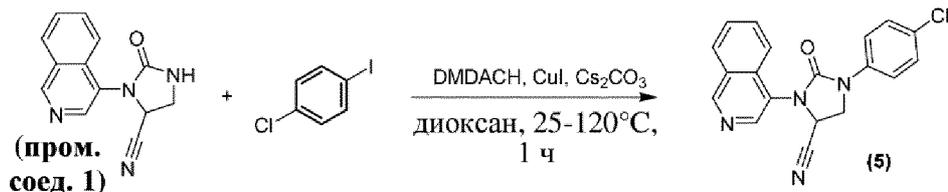
**Пример 4. Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (4)**



Смесь 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (пром. соед. 1) (250 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), 4-трифторметилйодбензола (285 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), транс-N, N'-диметил-1,2-диаминоциклогексана (DMDACH, 60 мг, 0,40 ммоль, 0,4 экв.), CuI (40 мг, 0,20 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (585 мг, 2,10 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Добавляли смолу на основе тиомочевины (LS-2000, 500 мг) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C 18, 75 мм x 30 мм x 3 мкм; жидкая фаза: [А - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; В - АСN], В%: 40-70%, 8 мин]) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (4). **LCMS (способ 1):** t<sub>R</sub>=2,47 мин, [M+1]<sup>+</sup> 383,2. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,44 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 3H), 5,71 (dd, J=4,8, 9,4 Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,53 (dd, J=4,8, 9,7 Гц, 1H).

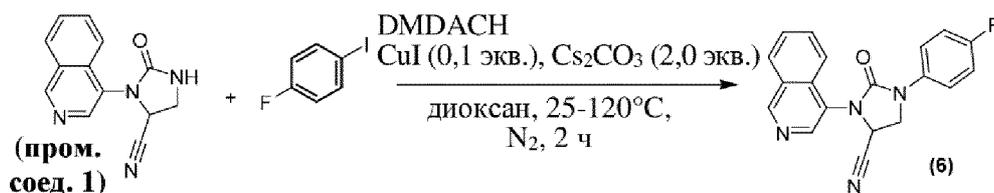
**Пример 5. Синтез 1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-**

карбонитрила (5)



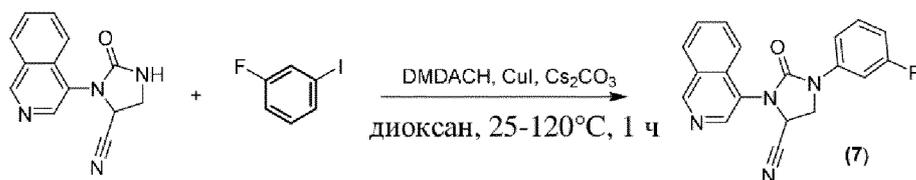
1-(4-Хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (5) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-йодхлорбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм x 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 30-60%, 8 мин]) с получением 1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (5). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,32$  мин,  $[M+1]^+$  349,2. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,48 (d,  $J=8,9$  Гц, 2H), 5,68 (dd,  $J=4,6, 9,3$  Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,46 (dd,  $J=4,7, 9,7$  Гц, 1H).

**Пример 6.** Синтез 1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (6)



Рацемический 1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (6) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-йодфторбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм x 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 15-45%, 8 мин]) с получением 1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (6). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,15$  мин,  $[M+1]^+$  384,2. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J=4,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,57 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=4,7, 9,7$  Гц, 1H).

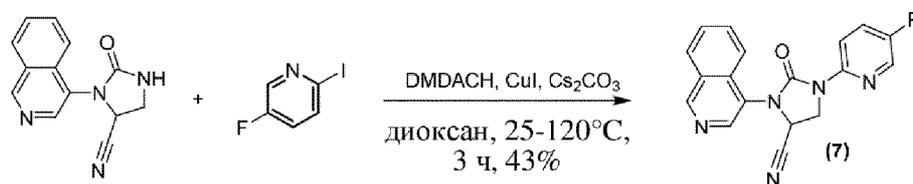
**Пример 7.** Синтез 1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (7)



Промежуточное соединение 1

1-(3-Фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (7) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-йодфторбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм x 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH); B - ACN], В%: 10-50%, 20 мин]) с получением 1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (7). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,82$  мин,  $[M+1]^+$  333,1. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,83 (dt,  $J=1,1, 7,6$  Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,50 (td,  $J=2,3, 11,2$  Гц, 1H), 7,39 (dt,  $J=6,5, 8,3$  Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,11 (dd,  $J=4,6, 9,3$  Гц, 1H), 4,51 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=4,7, 9,7$  Гц, 1H).

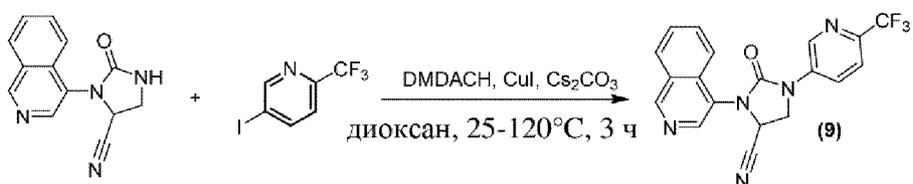
**Пример 8.** Синтез 1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (8)



**Промежуточное соединение 1**

1-(5-Фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (8) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-фтор-2-йодпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм x 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH); B - ACN], В%: 20-50%, 8 мин]) с получением 1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (8). **LCMS (способ 3):**  $t_R=2,73$  мин,  $[M+1]^+$  334,0. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (dd,  $J=3,9, 9,3$  Гц, 1H), 8,23 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,49 (ddd,  $J=3,0, 7,6, 9,3$  Гц, 1H), 5,08 (dd,  $J=5,1, 8,8$  Гц, 1H), 4,73-4,62 (m, 2H).

**Пример 9.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (9)

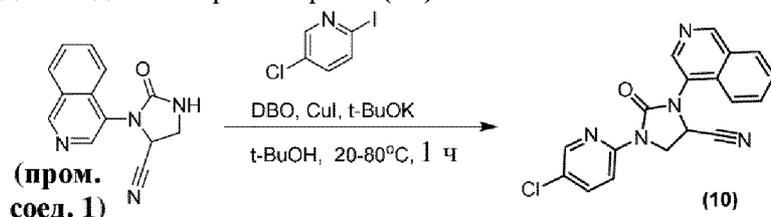


**Промежуточное соединение 1**

3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (9) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-йод-2-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм x 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH); B - ACN],

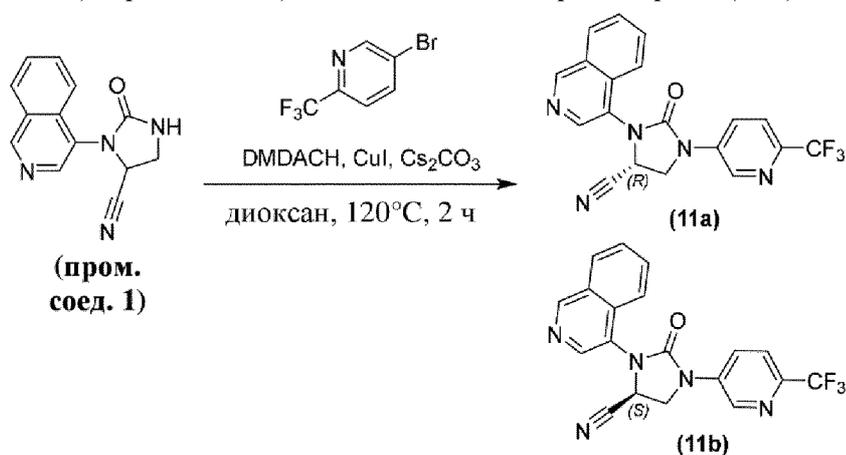
В%: 15-45%, 8 мин]) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**9**). **LCMS (способ 3):**  $t_R=2,86$  мин,  $[M+1]^+$  384,1.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,79 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (dd,  $J=2,4, 8,7$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,81-7,69 (m, 2H), 5,18 (dd,  $J=4,4, 9,1$  Гц, 1H), 4,62 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=4,4, 9,6$  Гц, 1H).

**Пример 10.** Синтез 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**10**)



К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (100 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в *t*-BuOH (2 мл) добавляли 5-хлор-2-йодпиридин (100 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.), DBO (45 мг, 0,17 ммоль, 0,4 экв.), CuI (1 мг, 0,004 ммоль, 0,01 экв.) и *t*-BuOK (94 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) при 20°C в атмосфере  $N_2$ . Затем раствор перемешивали при 80°C в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч. Добавляли смолу на основе тиомочевины (LS\_2000, 300 мг) и смеси перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 100 мм x 30 мм x 5 мкм; жидкая фаза: [A - FA/ $H_2O=0,1\%$  объем/объем; B - ACN], В%: 25-60%, 8 мин]) с получением 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**10**). **LCMS (способ 3):**  $t_R=2,93$  мин,  $[M+1]^+$  350,1.  **$^1H$  ЯМР** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (dd,  $J=0,6, 2,6$  Гц, 1H), 8,24 (dd,  $J=0,6, 8,9$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,84 (dt,  $J=1,2, 7,6$  Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd,  $J=2,6, 9,0$  Гц, 1H), 5,09 (dd,  $J=5,5, 8,3$  Гц, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H).

**Пример 11-1.** Синтез (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11b**)



Смесь 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**)

(3,5 г, 14,69 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-2-(трифторметил)пиридина (5,0 г, 22,03 ммоль, 1,5 экв.), DMDACH (840 мг, 5,87 ммоль, 0,4 экв.), CuI (560 мг, 2,94 ммоль, 0,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6 г, 29,38 ммоль, 2,0 экв.) и молекулярные сита с размером пор 4 Å (1,0 г) в диоксане (50 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Добавляли смолу на основе тиомочевины (LS-2000, 4 г) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, к которому добавляли воду (200 мл), и затем смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/2 до 1/3) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**9**). Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 50 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH], В%: 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

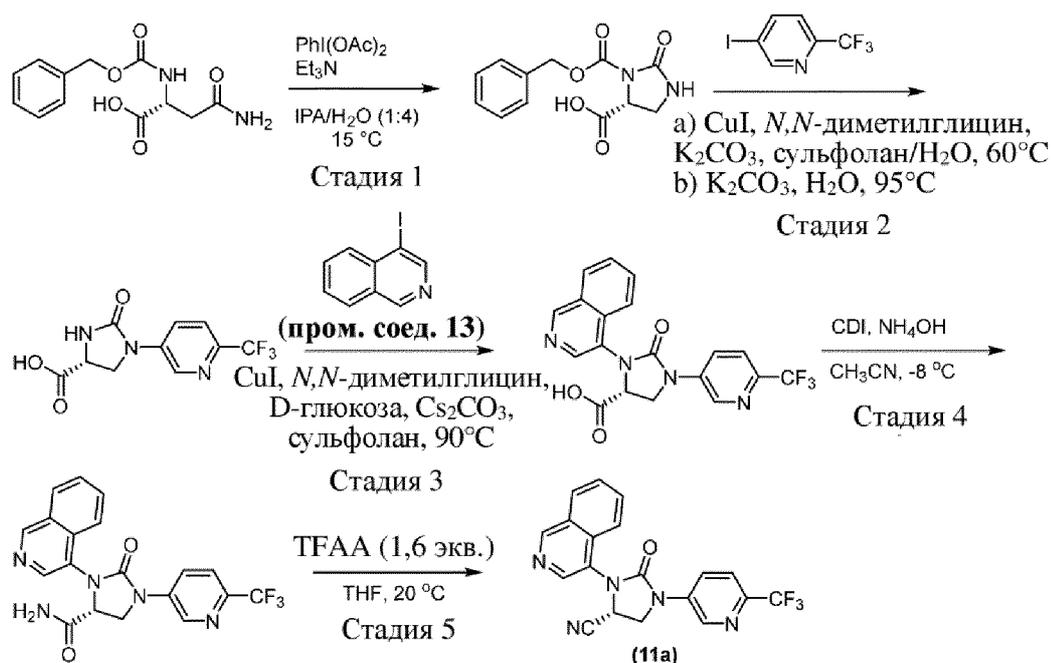
**Пик 1.** Соединение, полученное из пика 1, дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Agela DuraShell C18, 250×70 мм × 10 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - ACN], В%: 30-60%, 20 мин]; В - ACN], В%: 10-40%, 20 мин]) с получением (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**). Подтверждение *R*-изомера было получено путем кристаллизации с белком, представляющим собой основную протеазу SARS-CoV-2, описанную ниже.

**LCMS (способ 13):** t<sub>R</sub>=2,19 мин, [M+1]<sup>+</sup> 384,0. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub>=1,17 мин, ee%=100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=9,38 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95-7,82 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 5,23 (br dd, J=4,2, 9,0 Гц, 1H), 4,64 (t, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=4,3, 9,7 Гц, 1H).

**Пик 2.** Соединение, полученное из пика 2, дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Agela DuraShell C18, 250×70 мм × 10 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - ACN], В%: 30-60%, 20 мин]; В - ACN], В%: 10-40%, 20 мин]) с получением (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11b**).

**LCMS (способ 13):** t<sub>R</sub>=2,19 мин, [M+1]<sup>+</sup> 384,0. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub> =1,29 мин, ee%=96,5%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=9,38 (br s, 1H), 8,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,78-8,71 (m, 1H), 8,42 (br dd, J=1,7, 8,6 Гц, 1H), 8,16 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 2H), 5,23 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 4,64 (br t, J=9,4 Гц, 1H), 4,50 (br dd, J=4,3, 9,5 Гц, 1H).

**Пример 11-2.** Альтернативный синтез (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)



Стадия 1. В реактор объемом 1000 мл добавляли ((бензилокси)карбонил)-D-аспарагин (102 г, 1,0 экв.), воду (654 мл), изопропанол (163 мл) и триэтиламин (136 г, 3,6 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20–25°C с образованием прозрачного раствора и затем охлаждали до 15°C. (Диацетоксийод)бензол (102 г, 1,2 экв.) добавляли в реактор при 15°C пятью порциями в течение 80 мин. Смесь перемешивали при 15°C в течение еще 2 часов, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение ночи. Смесь промывали с помощью МТВЕ (400 мл) (2 х), собирали водную фазу и вводили 31% раствор HCl для доведения pH до 1. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов и затем охлаждали до -5°C. После перемешивания при -5°C в течение еще 16 часов суспензию фильтровали. Влажный осадок промывали водой (200 мл) и высушивали при пониженном давлении при 60°C в течение 24 часов с получением (R)-3-((бензилокси)карбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,26 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (dd, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,22 (dd, 1H). HRMS: рассчитанное значение для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 265,0819, найденное значение: 265,0811. Условия хиральной HPLC: CHIRALPAK AY-3 (150 мм x 4, мм, 3 мкм); гептан/EtOH=70/30, 40°C; расход=0,8 мл/мин; УФ-детектор 214 нм; t<sub>R</sub> (основной)=5,15 мин, и t<sub>R</sub> (минорный)=8,56 мин.

Стадия 2. В реактор объемом 500 мл добавляли сульфолан (180 мл) и воду (23 мл), смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub>. Последовательно добавляли (R)-3-((бензилокси)карбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновую кислоту (20 г, 1,0 экв.), 5-йод-2-(трифторметил)пиридин (22,72 г, 1,15 экв.), диметилглицин (3,12 г, 0,4 экв.) и карбонат калия (41,84 г, 4,0 экв.) при 20–25°C. Реакционную смесь нагревали до 30–38°C и вводили CuI (2,16 г, 0,2 экв.) четырьмя порциями с временными интервалами, каждый из которых составлял 2 часа. Полученную смесь затем перемешивали при 38°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Добавляли воду (160 мл) и толуол (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут с образованием двух слоев. Затем верхний слой отделяли и удаляли. Затем добавляли карбонат калия (31 г, 3,0 экв.). Смесь дегазировали

азотом, нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 12 часов. После охлаждения до 60°C вводили EDTA-4Na (20 г). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут с образованием двух слоев. Нижний слой (соль) отделяли и удаляли. В верхний слой затем вводили МІВК (200 мл) и 10% солевой раствор (100 г) при 25°C. Смесь перемешивали и разделяли для удаления верхнего слоя. Затем вводили МІВК (200 мл) при 25°C. Смесь перемешивали и разделяли для удаления верхнего слоя. Затем в смесь вводили EDTA-4Na (10 г) и перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Вводили MeTHF (200 мл) с последующим добавлением по каплям 31% HCl до доведения pH до 3,5. Затем в смесь вводили NaHSO<sub>3</sub> (8 г) и перемешивали при 25°C в течение 5 минут перед отделением и удалением нижнего слоя. Органический слой дважды промывали 10% соевым раствором (200 г) и затем перегоняли при пониженном давлении (JT ≤ 45°C, конечная точка: остаток=100 г). По каплям вводили толуол (100 мл). Полученный органический слой затем перегоняли при пониженном давлении (JT ≤ 45°C, конечная точка: остаток=120 г). По каплям вводили толуол (100 мл). Полученный органический слой затем перегоняли при пониженном давлении (JT ≤ 45°C, конечная точка: остаток=140 г). Смесь после перегонки охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 30 минут. Толуол (100 мл) вводили по каплям при 20°C в течение 1 часа. После завершения добавления смесь перемешивали при 20°C в течение еще 1 часа. Отфильтрованный влажный осадок последовательно промывали толуолом (40 мл) и водой (2×40 мл), затем высушивали при пониженном давлении при 50°C с получением (R)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,23 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H). HRMS: рассчитанное значение для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 276,0591, найденное значение: 276,0584. Условия хиральной HPLC: Chiralpak IG-3 (150 мм x 4,6 мм, 3 мкм); вода/ACN, 40°C; расход=0,8 мл/мин; УФ-детектор 254 нм; t<sub>R</sub> (основной)=8,42 мин, и t<sub>R</sub> (минорный)=6,58 мин.

Стадия 3. В реактор объемом 100 мл добавляли (R)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоновую кислоту (10,0 г, 1,0 экв.), 4-йодизохинолин (**пром. соед. 13**) (12,05 г, 1,3 экв.), диметилглицин (0,75 г, 0,2 экв.), моногидрат D-глюкозы (0,33 г, 0,05 экв.) и сульфолан (100 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>, полученную смесь перемешивали при 35°C в течение получаса. Затем к реакционной смеси добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47,4 г, 4,0 экв.) с последующим добавлением CuI (0,7 г, 0,1 экв.), смесь нагревали до 90°C и перемешивали при данной температуре в течение 18 часов. После этого смесь охлаждали до 40°C. Добавляли воду (100 мл) и толуол (100 мл), фазы разделяли. К водной фазе добавляли N-ацетил-L-цистеин (5,9 г), перемешивали при 20~25°C с получением прозрачного раствора. Добавляли 36% раствор HCl для доведения pH до 5,0, затем добавляли 5 мг затравки В6. Смесь перемешивали при 20°C в течение часа с получением коричневой суспензии. Продолжали доведение pH до 4,0 и перемешивание в течение еще одного часа. Затем добавляли 100 мл воды и продолжали перемешивание в течение еще одного часа. Фильтровали, влажный осадок последовательно дважды промывали водой

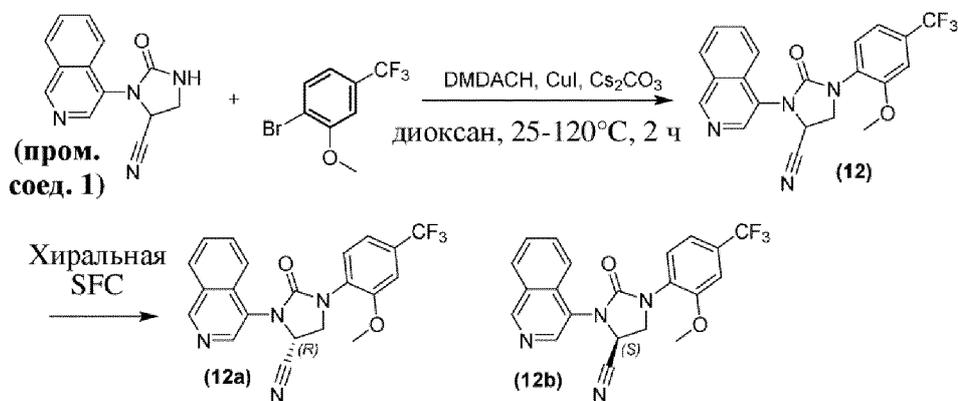
(100 мл), затем высушивали при пониженном давлении при 70°C с получением (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоновой кислоты. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ 13,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,03 (d, J=2,6 Гц, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,84 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,75 (t, J=7,6 Гц, 2H), 5,19 (dd, J=9,9, 5,2 Гц, 1H), 4,62 (t, J=9,9 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=9,9, 5,2 Гц, 2H). HRMS: рассчитанное значение для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+1]<sup>+</sup> 403,1018, найденное значение: 403,1003. Условия хиральной HPLC: Chiralpak IG-3 (150 мм x 4,6 мм, 3 мкм); вода/ACN, 40°C; расход=0,5 мл/мин; УФ-детектор 230 нм; t<sub>R</sub> (основной)=5,81 мин, и t<sub>R</sub> (минорный)=6,25 мин.

Стадия 4. В реактор объемом 400 мл добавляли CDI (20,6 г, 1,7 экв.) и ацетонитрил (240 мл), полученную суспензию охлаждали до -10°C. Затем добавляли (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоновую кислоту (30 г, 1,0 экв.) при -10°C тремя порциями с интервалом 40 мин. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь добавляли в другой реактор Redlay объемом 1000 мл, содержащий 25~28 вес. % водного раствора аммиака (97,6 г, 20 экв.), ацетонитрил (60 мл) и воду (60 мл), при этом поддерживали внутреннюю температуру на уровне -5°C. Смесь перемешивали при этой же температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 40°C. По каплям добавляли воду (480 мл) при данной температуре и перемешивали в течение 2 часов. Медленно охлаждали до -5°C в течение 1 часа и выдерживали в течение еще 2 часов. Суспензию фильтровали и влажный осадок промывали холодной водой (90×2 мл), затем высушивали при пониженном давлении при 55°C в течение 20 часов с получением (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоксамид. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ 9,35 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (ddd, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,35 (s, 1d), 4,95 (dd, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,13 (dd, 1H). HRMS: рассчитанное значение для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 402,1172, найденное значение: 402,1159. Условия хиральной HPLC: Chiralpak IG-3 (150 мм x 4,6 мм, 3 мкм); вода/ACN, 40°C; расход=1,0 мл/мин; УФ-детектор 260 нм; t<sub>R</sub> (основной)=7,53 мин, и t<sub>R</sub> (минорный)=6,73 мин.

Стадия 5. В реактор объемом 100 мл добавляли (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбоксамид (5 г, 1,0 экв.) и THF (50 мл) при 15°C. К суспензии добавляли трифторуксусный ангидрид (TFAA) (4,2 г, 1,6 экв.) в течение 15-20 мин (экзотермическая реакция). После добавления суспензию перемешивали при 15°C в течение еще 2 ч с получением почти прозрачного раствора. К реакционной смеси добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (3,66 г, 3,5 экв.) в воде (50 мл) в течение 10 мин (экзотермическая реакция с выделением газа) с получением почти прозрачного раствора (pH=8-9). Перемешивали в течение 30 мин при 15°C и добавляли затравку (2-3 мг). Перемешивали в течение 2 ч при 15°C с получением суспензии. Добавляли дополнительную воду (50 мл) в течение 30 мин (экзотермическая реакция). Перемешивали в течение еще 2 ч при 15°C и охлаждали до 5°C в течение 2 ч. Перемешивали в течение еще 4 ч при 5°C с

последующей фильтрацией (8 мкм PTFE). Промывали с помощью THF/H<sub>2</sub>O (1/2 объем/объем, 5 мл) и воды (10 мл). Влажный осадок собирали и высушивали при 55°C в течение 20 ч при пониженном давлении с получением (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sup>6</sup>): δ 9,46 (s, 1H), δ 9,02 (d, J=8Гц, 1H), δ 8,73 (s, 1H), δ 8,29-8,33 (m, 2H), δ 8,17 (d, J=8Гц, 1H), δ 7,97 (d, J=8Гц, 1H), δ 7,92 (t, J=8Гц, 1H), δ 7,82 (t, J=, 1H), δ 5,77 (dd, J=4Гц, 8Гц, 1H), δ 4,69 (t, J=8Гц, 1H), δ 4,61 (dd, J=4Гц, 8Гц, 1H). HRMS: рассчитанное значение для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+1]<sup>+</sup> 384,1067, найденное значение: 384,1052. Условия хиральной HPLC: Chiralpak IG-3 (150 мм x 4,6 мм, 3 мкм); вода/ACN, 40°C; расход=1,0 мл/мин; УФ-детектор 254 нм; *t*<sub>R</sub> (основной)=12,56 мин, и *t*<sub>R</sub> (минорный)=11,77 мин.

**Пример 12.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**12**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**12a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**12b**)



3-(Изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**12**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-бром-2-метокси-4-(трифторметил)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100×25 мм, 5 мкм; жидкая фаза: вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN, В%: 35-55%, 10 мин) с получением рацемического продукта. LCMS (способ 1): *t*<sub>R</sub>=2,34 мин, [M+1]<sup>+</sup> 413,1. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ=9,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,99 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,10 (dd, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,52 (t, J=9,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=4,5, 9,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H).

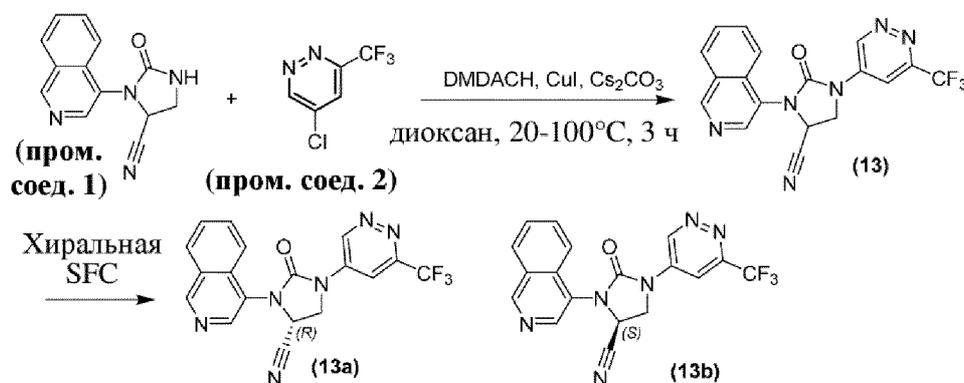
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**12**) очищали посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, В%: 55-55%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**12a**). LCMS (способ 1): *t*<sub>R</sub>=2,33 мин, [M+1]<sup>+</sup> 413,1. SFC (способ 1): *t*<sub>R</sub>=1,49 мин, 100%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ=9,34 (s, 1H), 8,71 (s,

1H), 8,12 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,84 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,65 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,08 (dd,  $J=4,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,51 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,37 (dd,  $J=4,5, 9,7$  Гц, 1H), 4,04 (s, 3H)

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**12b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,37$  мин,  $[M+1]^+$  413,0. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,78$  мин, 99,9%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,84 (dt,  $J=1,0, 7,7$  Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,64 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,08 (dd,  $J=4,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,50 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,37 (dd,  $J=4,5, 9,7$  Гц, 1H), 4,03 (s, 3H)

**Пример 13.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**13**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**13a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**13b**)



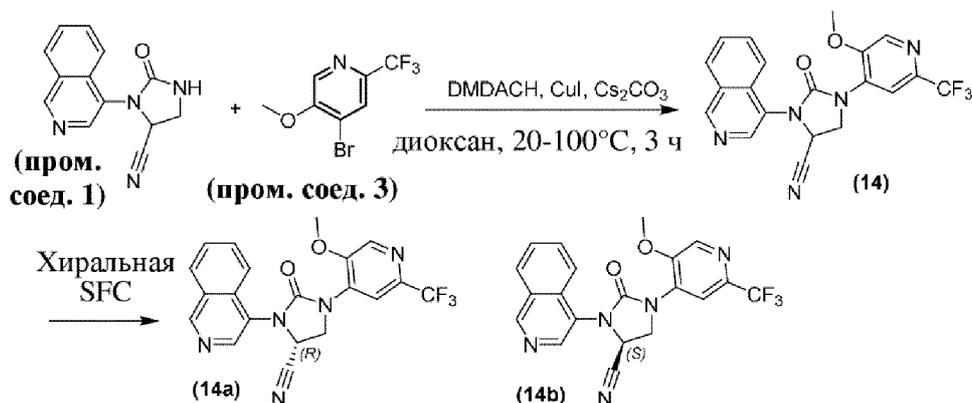
3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**13**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-хлор-3-(трифторметил)пиридазина (проп. соед. 2) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 10-40%, 8 мин) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством препаративной SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм x 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: А для H<sub>2</sub>O (10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и В для ACN; градиент: B%=50%, изократический режим элюирования; расход: 80 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**13a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,50$  мин,  $[M+1]^+$  385,1. **SFC (способ 5):**  $t_R=0,90$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,66$  (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32-8,10 (m, 2H), 7,98-7,82 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,37-5,17 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**13b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,50$  мин,  $[M+1]^+$  413,0. **SFC (способ 5):**  $t_R=1,34$  мин, 99,7%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,66$  (d,  $J=2,5$  Гц,

1H), 9,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,28 (br dd,  $J=4,1, 9,2$  Гц, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,56 (dd,  $J=4,4, 9,9$  Гц, 1H).

**Пример 14.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**14**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**14a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**14b**)

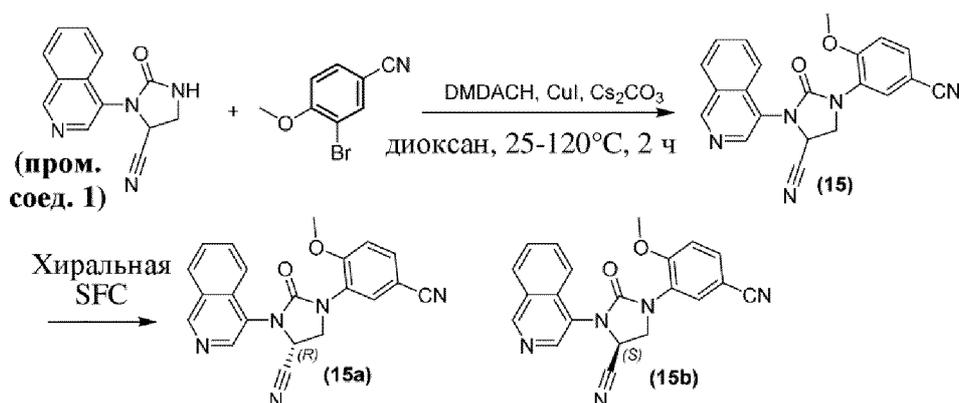


3-(Изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**14**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-5-метокси-2-(трифторметил)пиридина (**проп. соед. 3**) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/2 до 1/3) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 50 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH], V%: 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**14a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,17$  мин,  $[M+1]^+$  414,2. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,16$  мин, 96,2%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,12 (dd,  $J=4,7, 8,6$  Гц, 1H), 4,71-4,55 (m, 2H), 4,15 (s, 3H)

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**14b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,16$  мин,  $[M+1]^+$  414,2. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,26$  мин, 99,7%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 5,15 (dd,  $J=4,7, 8,6$  Гц, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,15 (s, 3H)

**Пример 15.** Синтез 1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**15**), (R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**15a**), (S)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**15b**)



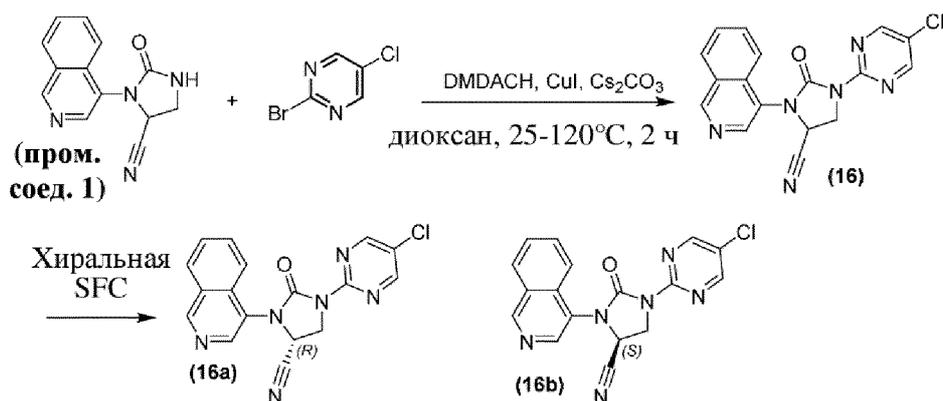
1-(5-Циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**15**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-бром-4-метоксибензонитрила (1,5 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (этилацетат/петролейный эфир=от 7/3 до 0/1, 50 мл/мин) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В - АСN], В%: 30-50%, 8 мин]). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,58$  мин,  $[M+1]^+$  370,1. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,94 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J=2,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,37 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,68 (dd,  $J=4,3, 9,1$  Гц, 1H), 4,45 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,23 (dd,  $J=4,4, 9,5$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)], В%: 50-50%, 6 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**15b**). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,58$  мин,  $[M+1]^+$  370,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,63$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,09 (dd,  $J=0,7, 8,4$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,94 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J=2,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,81 (dt,  $J=0,9, 7,5$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,68 (dd,  $J=4,4, 9,1$  Гц, 1H), 4,45 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,23 (dd,  $J=4,4, 9,6$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H)

**Пик 2:** (R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**15a**). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,58$  мин,  $[M+1]^+$  370,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,99$  мин, 98,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,94 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J=2,1, 8,7$  Гц, 1H), 7,81 (dt,  $J=0,9, 7,5$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,68 (dd,  $J=4,4, 9,0$  Гц, 1H), 4,45 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,23 (dd,  $J=4,4, 9,5$  Гц, 1H), 4,01 (s, 3H)

**Пример 16.** Синтез 1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**16**), (R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**16a**) и (S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**16b**)

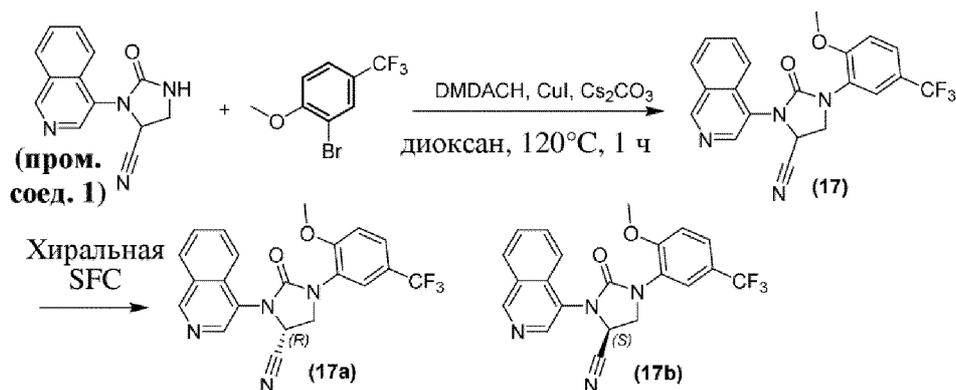


1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**16**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-5-хлорпиримидина (1,2 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18, 250 мм x 70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN]; В%: 20-50%, 5 мин.). Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для EtOH (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); градиент: В%=60%, изократический режим элюирования; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**16a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,19$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  351,2. SFC (способ 6):  $t_R=2,76$  мин, 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,81 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 5,07 (dd,  $J=4,1, 8,9$  Гц, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H)

**Пик 2:** (S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**16b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,18$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  351,2. SFC (способ 6):  $t_R=3,31$  мин, 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,92 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,82 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 5,08 (br dd,  $J=3,5, 8,6$  Гц, 1H), 4,75-4,56 (m, 2H)

**Пример 17.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**17**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**17a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**17b**)

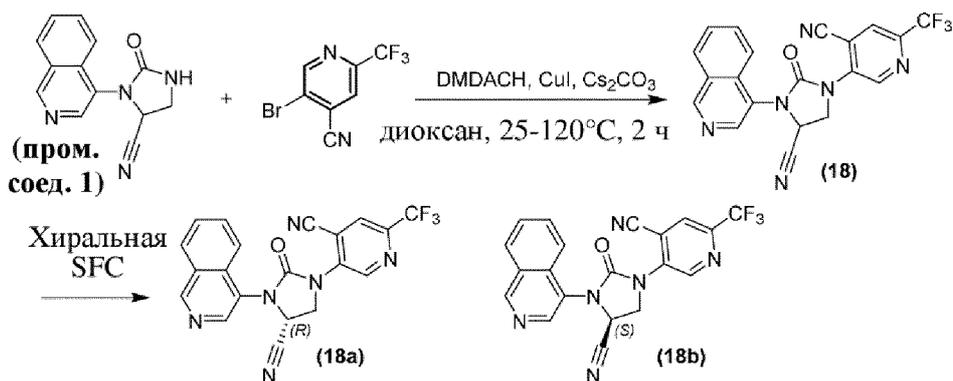


3-(Изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**17**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-1-метокси-4-трифторметил)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 35-65%, 8 мин]). Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: REGIS(S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 45-45%, 15 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**17b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,34$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 412,1. SFC (способ 7):  $t_R=1,57$  мин, 99,9%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,97 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J=1,7, 8,8$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,52 (dd,  $J=4,3, 9,1$  Гц, 1H), 4,51 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,32 (dd,  $J=4,3, 9,6$  Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**17a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,34$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 412,1. SFC (способ 7):  $t_R=1,73$  мин, 99,6%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,97 (dt,  $J=1,2, 7,7$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J=1,9, 8,8$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,52 (dd,  $J=4,4, 9,1$  Гц, 1H), 4,51 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,32 (dd,  $J=4,4, 9,6$  Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

**Пример 18.** Синтез 5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинитрила (**18**), (R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинитрила (**18a**) и (S)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинитрила (**18b**)

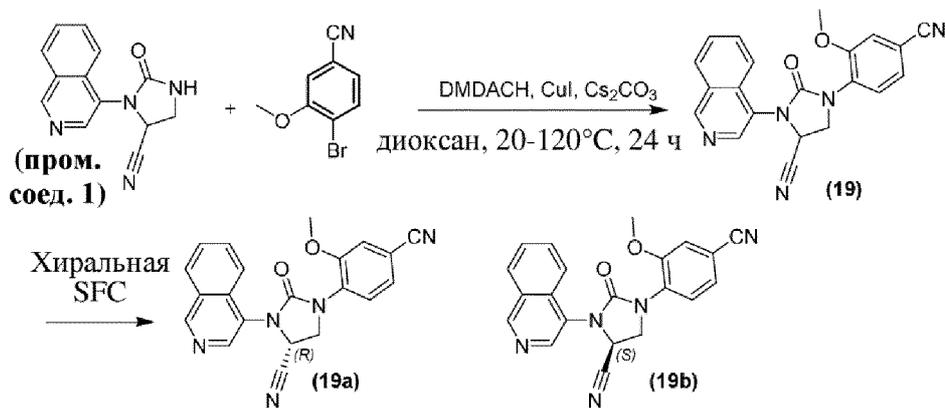


5-(4-Циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрил (**18**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-(трифторметил)изоникотинонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (HCOOH) - ACN, В%: 25-65%, 8 мин]). Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для *i*-PrOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=44, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрил (**18a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,23$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 409,1. **SFC (способ 7):**  $t_R=1,23$  мин, 99,6%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,39$  (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 5,21 (dd,  $J=4,2, 8,7$  Гц, 1H), 4,91 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H)

**Пик 2:** (S)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрил (**18b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,24$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 409,0. **SFC (способ 7):**  $t_R=1,42$  мин, 99,7%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,39$  (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 5,21 (dd,  $J=4,2, 8,7$  Гц, 1H), 4,91 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H)

**Пример 19.** Синтез 1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**19**), (R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила и (S)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила



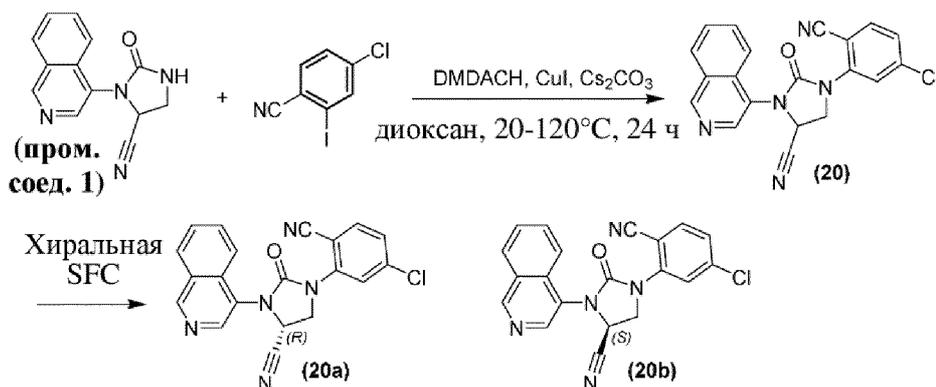
1-(4-Циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**19**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-3-метоксibenзонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (НСООН) - АСN, В%: 25-65%, 8 мин)]. **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,05$  мин,  $[M+1]^+ 370,0$ .  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,84 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,37 (dd,  $J=1,8, 8,1$  Гц, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 5,09 (dd,  $J=4,4, 8,9$  Гц, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,41 (dd,  $J=4,5, 9,8$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H).

Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для  $CO_2$  и В для  $i$ -PrOH (0,1%  $NH_3H_2O$ ); градиент: В%=44%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**19b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,05$  мин,  $[M+1]^+ 370,0$ . **SFC (способ 1):**  $t_R=1,53$  мин, 98,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,15 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,98 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,88 (br t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=1,6, 8,1$  Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,14 (br dd,  $J=4,1, 8,0$  Гц, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,42 (br dd,  $J=4,3, 9,8$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H)

**Пик 2:** (R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**19a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,52$  мин,  $[M+1]^+ 370,2$ . **SFC (способ 1):**  $t_R=1,65$  мин, 99,5%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,37 (dd,  $J=1,8, 8,1$  Гц, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 5,10 (dd,  $J=4,4, 8,9$  Гц, 1H), 4,54 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J=4,4, 9,8$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H)

**Пример 20.** Синтез 1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**20**), (R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**20a**) и (S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**20b**)



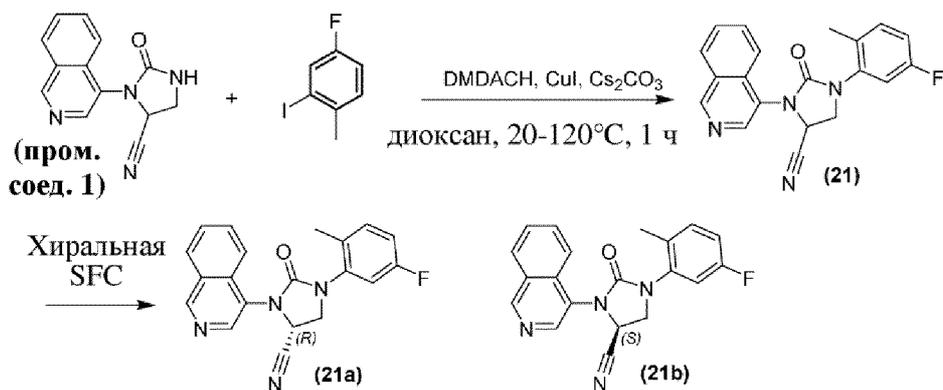
1-(5-Хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**20**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-хлор-2-йодбензонитрила (1,5 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического продукта, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением рацемата (**20**). <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,43 (dd, J=1,9, 8,4 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 4,76 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=4,8, 9,5 Гц, 1H)

Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; V%: 60-60%, 7 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**20a**). LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=2,18 мин, [M+1]<sup>+</sup> 374,1. SFC (способ 8): t<sub>R</sub>=1,76 мин, 100%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79-7,66 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 1H), 5,15 (dd, J=4,6, 8,7 Гц, 1H), 4,76 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=4,6, 9,4 Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**20b**). LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=2,18 мин, [M+1]<sup>+</sup> 374,1. SFC (способ 8): t<sub>R</sub>=2,17 мин, 99,9%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79-7,63 (m, 3H), 7,41 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=4,3, 8,2 Гц, 1H), 4,74 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,44 (br dd, J=4,5, 9,2 Гц, 1H).

**Пример 21.** Синтез 1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**21**), (R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**21a**) и (S)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**21b**)

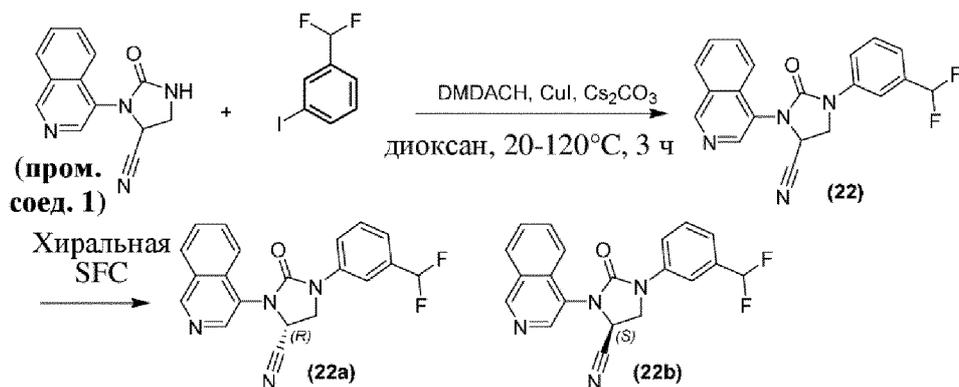


1-(5-Фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**21**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-фтор-2-йод-1-метилбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); В - ACN], В%: 15-55%, 20 мин] с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: вода (FA) - ACN В%: 15-55%, 8 мин); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для *i*-PrOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=44%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**21b**). LCMS (способ 3):  $t_R=0,65$  мин,  $[M+1]^+$  347,3. SFC (способ 15):  $t_R=1,67$  мин, 100%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,95 (d,  $J=8,5$  Гц, 1 H), 7,85 (ddd,  $J=8,3, 7,0, 1,19$  Гц, 1 H), 7,70-7,75 (ddd,  $J=8,3, 7,0, 1,2$  Гц, 1 H), 7,31 (dd,  $J=8,3, 6,3$  Гц, 1 H), 7,09 (dd,  $J=9,1, 2,6$  Гц, 1 H), 7,03 (td,  $J=8,3, 2,7$  Гц, 1 H), 5,08 (dd,  $J=8,6, 3,8$  Гц, 1 H), 4,41 (t,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 4,21 (dd,  $J=9,6, 3,8$  Гц, 1 H), 2,43 (s, 3 H)

**Пик 2:** (R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**21a**). LCMS (способ 3):  $t_R=0,65$  мин,  $[M+1]^+$  347,3. SFC (способ 15):  $t_R=1,88$  мин, 96,9%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,32$  (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,10 (d,  $J=8,2$  Гц, 1 H), 7,93 (d,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,83 (ddd,  $J=8,3, 7,0, 1,2$  Гц, 1 H), 7,70-7,75 (ddd,  $J=8,3, 7,0, 1,2$  Гц, 1 H), 7,29 (dd,  $J=8,6, 6,4$  Гц, 1 H), 7,07 (dd,  $J=9,1, 2,6$  Гц, 1 H), 7,01 (td,  $J=8,3, 2,8$  Гц, 1 H), 5,06 (dd,  $J=8,5, 3,9$  Гц, 1 H), 4,39 (t,  $J=9,1$  Гц, 1 H), 4,20 (dd,  $J=9,6, 3,8$  Гц, 1 H), 2,41 (s, 3 H)

**Пример 22.** Синтез 1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**22**), (R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**22a**) и (S)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**22b**)

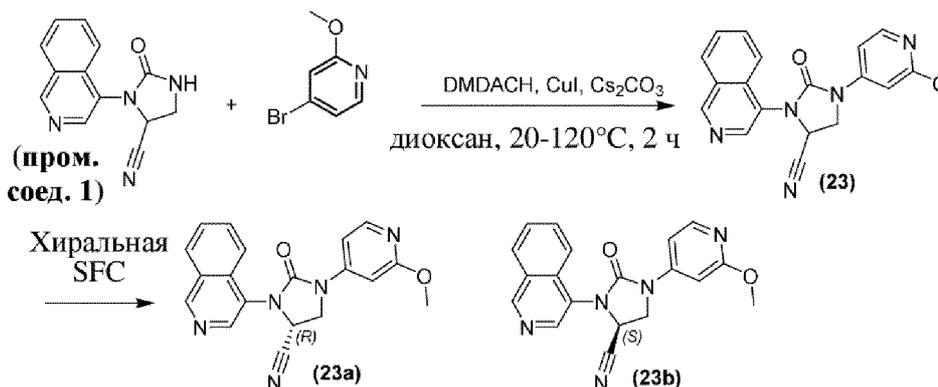


1-(3-(Дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**22**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-(дифторметил)-3-йодбензола (1,5 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 50~100% этилацетат/петролейный эфир при 75 мл/мин) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в ЕТОН]; В%: 50-50%, 12 мин); подвижная фаза: А для СО<sub>2</sub> и В для *i*-PrOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=44%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**22a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,71$  мин,  $[M+1]^+$  365,1. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,49$  мин, 99,5%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,92 (br d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,84 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,53 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,34 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,68 (t,  $J=56,3$  Гц, 1H), 5,14 (dd,  $J=4,7, 9,1$  Гц, 1H), 4,58 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,44 (dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**22b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,79$  мин,  $[M+1]^+$  365,1. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,86$  мин, 99,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,54 (t,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,83-6,52 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J=4,5, 9,1$  Гц, 1H), 4,58 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,44 (dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H).

**Пример 23.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**23**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**23a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**23b**)



3-(Изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**23**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-2-метоксипиридина (1,2 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc, от 50 до 70%) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм×4,6 мм, 3 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% IPAm); градиент: В%=40%, изократический режим элюирования; расход: 2,5 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 138 бар) с получением двух пиков.

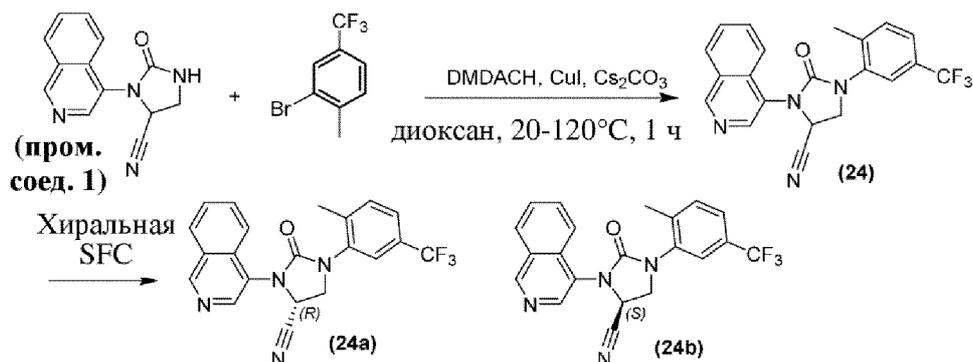
**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**23a**)

**LCMS (способ 1):**  $t_R=1,65$  мин,  $[M+1]^+$  346,1. **SFC (способ 22):**  $t_R=2,18$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,37 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,39 (br dd, J=1,8, 5,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=4,6, 9,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**23b**)

**LCMS (способ 1):**  $t_R=1,68$  мин,  $[M+1]^+$  346,1. **SFC (способ 22):**  $t_R=3,65$  мин, 99,7%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,35 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,37 (dd, J=1,9, 5,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=4,6, 9,3 Гц, 1H), 4,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=4,6, 9,9 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H)

**Пример 24.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**24**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**24a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**24b**)

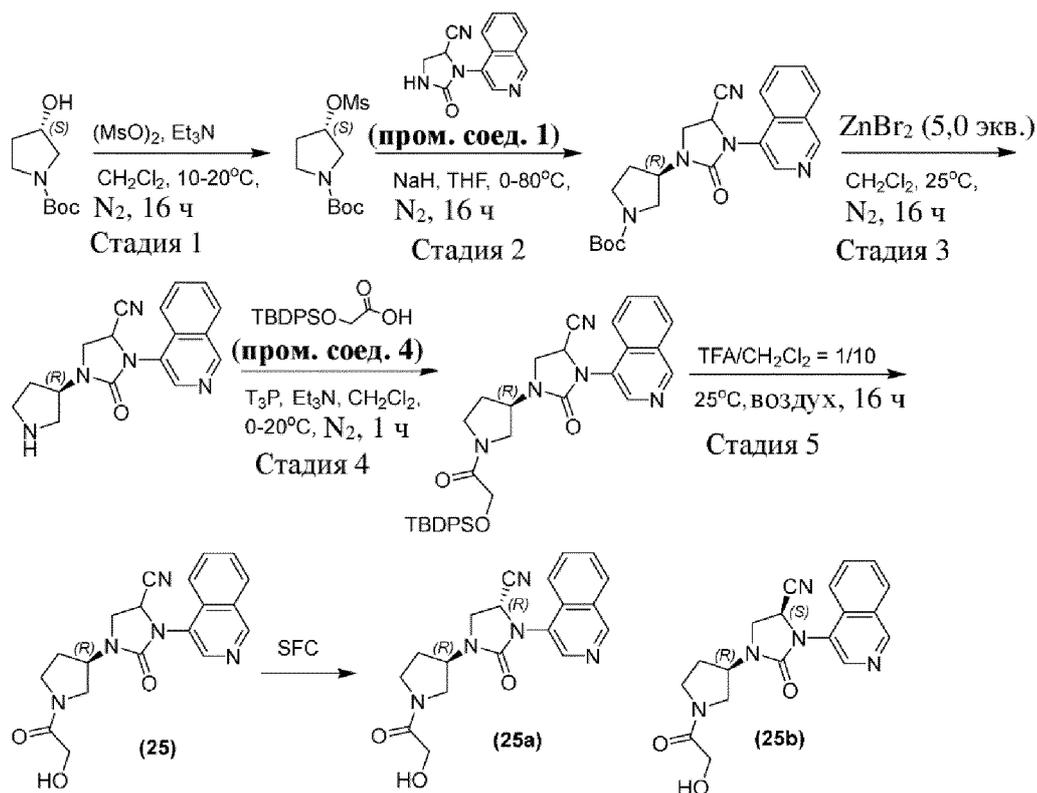


3-(Изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**24**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-1-метил-4-(трифторметил)бензола (1,5 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); В - ACN], В%: 30-70%, 20 мин] с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН; градиент: В%=45%, изократический режим элюирования; расход: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**24a**). **LCMS (способ):**  $t_R=2,63$  мин,  $[M+1]^+$  397,1. **SFC (способ 21):**  $t_R=1,37$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,86 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 5,11 (dd,  $J=3,8, 8,5$  Гц, 1H), 4,48 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,25 (dd,  $J=3,8, 9,5$  Гц, 1H), 2,54 (s, 3H)

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**24b**). **LCMS (способ):**  $t_R=2,63$  мин,  $[M+1]^+$  397,1. **SFC (способ 21):**  $t_R=1,61$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,88 (dt,  $J=0,9, 7,7$  Гц, 1H), 7,76 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J=3,7, 8,6$  Гц, 1H), 4,51 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,28 (dd,  $J=3,7, 9,6$  Гц, 1H), 2,56 (s, 3H)

**Пример 25.** Синтез 1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**25**), (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**25a**) и (S)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**25b**)



Стадия 1. К смеси трет-бутил-(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (30,0 г, 160,23 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (62 мл, 480,69 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{Ms}_2\text{O}$  (41,8 г, 240,34 ммоль, 1,5 экв.) при  $10^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали с помощью  $\text{HCl}$  (300 мл  $\times$  2, 0,5 М) и солевого раствора (300 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/1 до 3/2, 200 мл/мин) с получением трет-бутил(S)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=5,27$  (br s, 1H), 3,80-3,40 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (5,0 г, 20,99 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли NaNH (1,3 г, 31,48 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли раствор трет-бутил(S)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (8,4 г, 31,48 ммоль, 1,5 экв.) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{AcOH}$  (1,9 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент THF/петролейный эфир=от 3/2 до 7/3, 120 мл/мин) с получением трет-бутил(3R)-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,82 (br d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H),

4,71 (br d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,05 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,54-3,34 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

**Стадия 3.** К смеси трет-бутил-(3R)-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли  $\text{ZnBr}_2$  (553 мг, 2,45 ммоль, 5,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила, который применяли без дополнительной очистки.

**Стадия 4.** К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (1,6 г в неочищенном виде, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли по очереди 2-(трет-бутилдифенилсилил)оксиуксусную кислоту (**пром. соед. 4**) (317 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,42 мл, 3,03 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{T}_3\text{P}$  (960 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент THF/петролейный эфир=от 7/3 до 1/0, 50 мл/мин) с получением 1-((R)-1-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила. **LCMS (способ 33):**  $t_R=0,900$  мин,  $[\text{M}+1]^+=604,1$ .

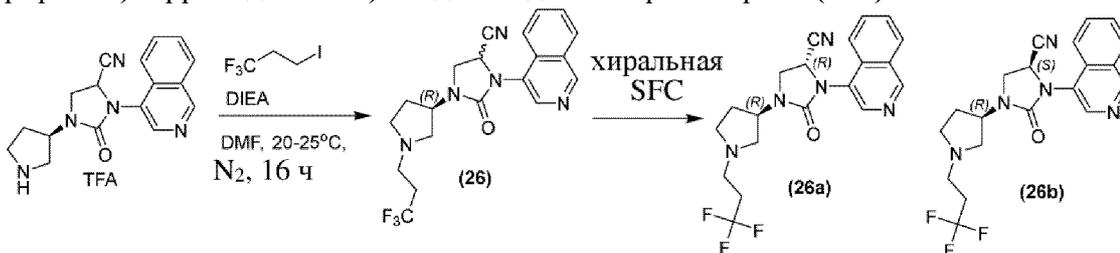
**Стадия 5.** Раствор 1-((R)-1-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (160 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм  $\times$  40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; B - ACN] B%: 1-30%, 8 мин]) с получением 1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**25**) в виде смеси диастереомеров, которую разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм  $\times$  30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: ACN/EtOH (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ), B%: 60-60%, 15 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**25b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=1,886$  мин,  $[\text{M}+1]^+=366,2$ . **SFC: (способ 12),**  $t_R=0,825$  мин, 100,0%  $^1\text{H ЯМР:}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,89 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,77 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 3H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,69 (dd,  $J=7,4$ , 11,1 Гц, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,17 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H).

**Пик 2:** (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**25b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=1,930$  мин,  $[\text{M}+1]^+=366,2$ . **SFC: (способ 12):**  $t_R=1,105$  мин, 100,0%  $^1\text{H ЯМР:}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55

(s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Гц, 1H), 7,89 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,77 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,50 (dd,  $J=4,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 3H), 3,93 (dd,  $J=4,3, 9,2$  Гц, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H).

**Пример 26.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**26**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**26a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**26b**)

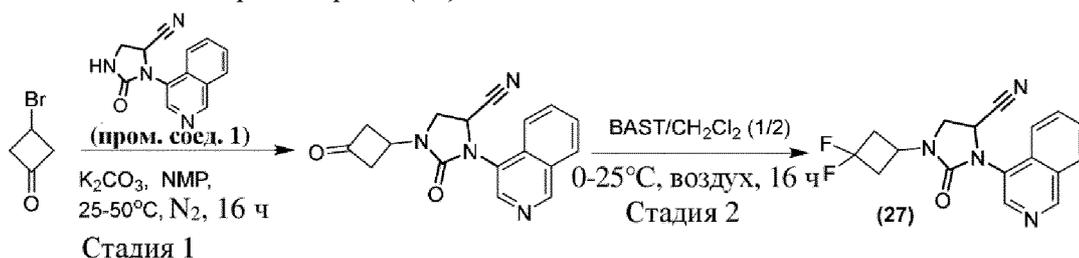


К смеси трет-бутил-(3R)-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (см. пример 25) (500 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли DIEA (1,6 мл, 9,78 ммоль, 6,0 экв.) и 1,1,1-трифтор-3-йодпропан (911 мг, 4,07 ммоль, 2,5 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 250×50 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - Н<sub>2</sub>О (10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - АСN], В%: 25-45%, 20 мин]) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**26**). Смесь диастереоизомеров разделяли посредством SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: Neu - АСN, В%: 35-35%, 10 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**26a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,640$  мин,  $[M+1]^+=404,2$  SFC (способ 13):  $t_R=1,622$  мин, 100,0% **<sup>1</sup>H ЯМР:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 1H), 4,90 (dd,  $J=4,5, 8,8$  Гц, 1H), 4,75 (br m, 1H), 4,13 (t,  $J=9,5$  Гц, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,5, 10,1$  Гц, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,95 (br d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,74 (br t,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,48 (br dd,  $J=6,9, 9,7$  Гц, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,23 (q,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**26b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,638$  мин,  $[M+1]^+=404,2$  SFC (способ 13):  $t_R=2,434$  мин, 100,0% **<sup>1</sup>H ЯМР:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,90 (dd,  $J=4,8, 8,5$  Гц, 1H), 4,75 (br m, 1H), 4,12-3,96 (m, 2H), 3,10 (br t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,02 (br d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,56 (br dd,  $J=7,3, 9,5$  Гц, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H).

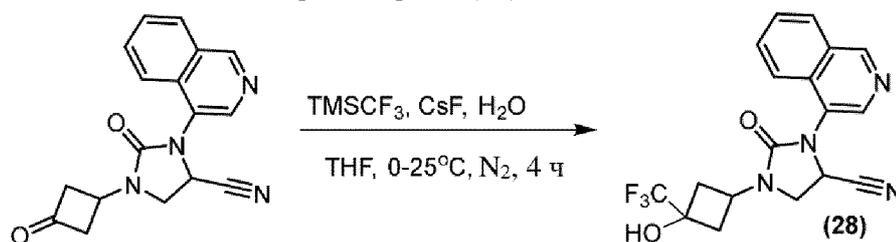
**Пример 27.** Синтез 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**27**)



Стадия 1. К смеси 3-бромциклобутан-1-она (250 мг, 1,68 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (200 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (2 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (232 мг, 1,68 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/THF=от 100/0 до 60/40) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила, который применяли без дополнительной очистки.

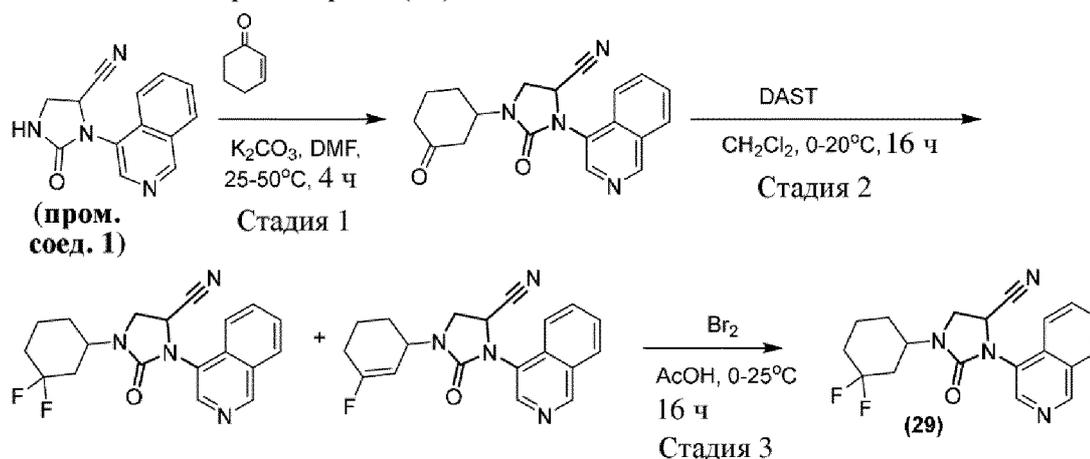
Стадия 2. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (90 мг, в неочищенном виде) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (BAST) (0,5 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $NaHCO_3$  (5 мл) и экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  (3 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $NH_4HCO_3$  в  $H_2O$ ; B - ACN], B%: 5-35%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**27**). LCMS (способ 19):  $t_R=2,302$  мин,  $[M+1]^+$  329,1  $^1H$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 4,98 (dd,  $J=4,5, 8,8$  Гц, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,96 (dd,  $J=4,5, 9,3$  Гц, 1H), 3,13-2,83 (m, 4H).

**Пример 28.** Синтез 1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**28**)



К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (со стадии 1, пример 32) (300 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) и CsF (223 мг, 1,47 ммоль, 1,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли по каплям TMSCF<sub>3</sub> (182 мг, 1,96 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. К смеси добавляли H<sub>2</sub>O (35 мг, 1,96 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; B - ACN], B%: 20-50%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**28**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=1,808 мин, [M+1]<sup>+</sup> 377,1 <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,32 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,73 (ddd, J=2,0, 6,1, 8,1 Гц, 1H), 4,98 (dd, J=4,5, 8,8 Гц, 1H), 4,20 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,00 (dd, J=4,5, 9,4 Гц, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,66 (dt, J=7,5, 13,2 Гц, 2H).

**Пример 29.** Синтез 1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**29**)



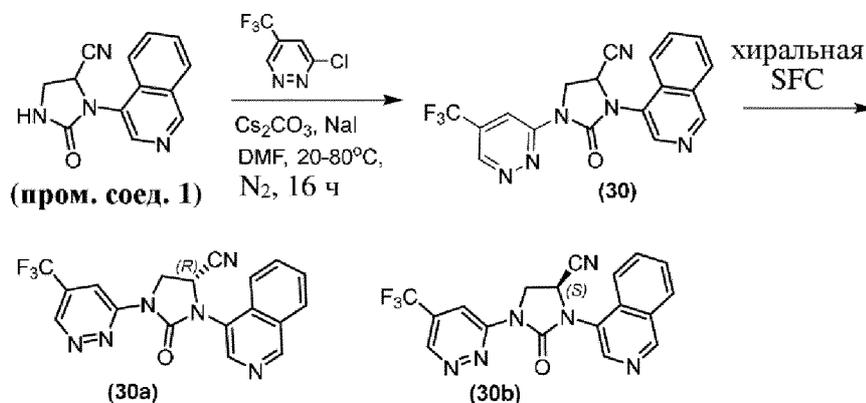
Стадия 1. К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (пром. соед. 1) (200 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) и циклогекс-2-ен-1-она (161 мг, 1,68 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 мг, 3,36 ммоль, 4,0 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100/1~1/1) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,31 (s, 1H), 8,61 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 4,96 (td, J=4,5, 8,8 Гц, 1H), 4,33-4,14 (m, 1H), 4,04 (td, J=9,0, 18,2 Гц, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,53-2,46 (m,

1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H).

Стадия 2. К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила (200 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли и DAST (529 мг, 2,40 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=100/1, от 50/1 до 0/1) с получением смеси 1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила и 1-(3-фторциклогекс-2-ен-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

Стадия 3. К раствору смеси со стадии 2 (190 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (126 мг, 0,80 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 10-40%, 8 мин]) с получением 1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**29**). **LCMS (способ 1)**: t<sub>R</sub>=2,098 мин, [M+1]<sup>+</sup> 357,1 **<sup>1</sup>H ЯМР**: (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=9,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,91 (dt, J=0,8, 7,7 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=1,0, 7,6 Гц, 1H), 5,35 (ddd, J=3,1, 4,3, 9,0 Гц, 1H), 4,12 (dt, J=6,7, 9,3 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,95 (dd, J=4,3, 9,6 Гц, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H).

**Пример 30.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**30**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**30a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**30b**)



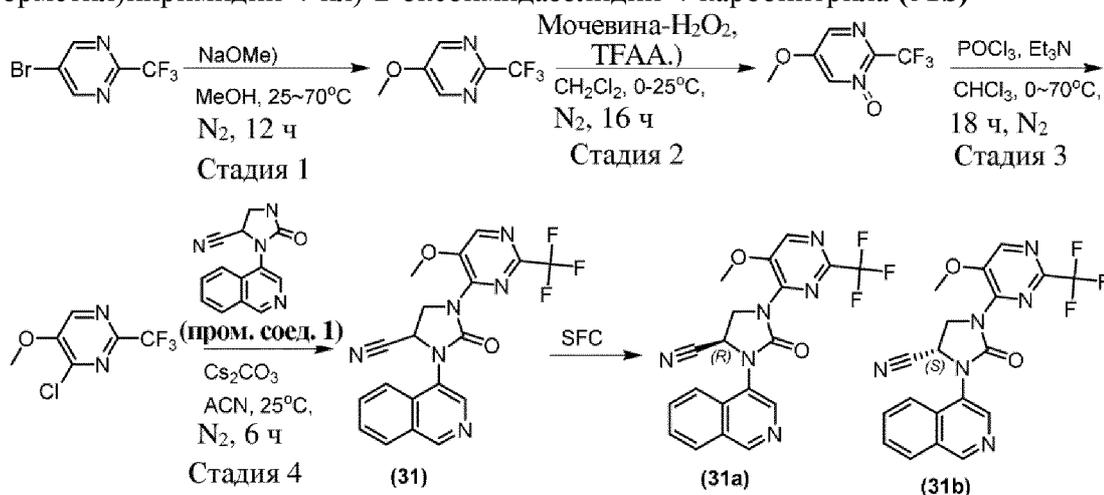
К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (200 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) и 3-хлор-5-(трифторметил)пиридазина (200 мг, 1,09 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaI (13 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (547 мг, 1,68

ммоль, 2,0 экв.) при 20°C. Раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь медленно выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=1/1, R<sub>f</sub>=0,10, петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**30**). Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=45%, изократический режим элюирования; расход: 80 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**30a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,214 мин, [M+1]<sup>+</sup> 385,0. LCMS (способ 14): t<sub>R</sub>=1,542 мин, 99,9% <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,41 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 5,21 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,93 (d, J=7,1 Гц, 2H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**30b**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,211 мин, [M+1]<sup>+</sup> 385,1. LCMS (способ 14): t<sub>R</sub>=2,167 мин, 98,7% <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,41 (br s, 1H), 9,22 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 1H), 5,21 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 4,93 (d, J=6,6 Гц, 2H).

**Пример 31.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**31**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**31a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**31b**)



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина (5,0 г, 22,03 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (1,4 г, 26,43 ммоль, 1,2 экв.) при 25°C в атмосфере

$N_2$  и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (60 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/THF=20/1) с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиримидина.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,52 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

Стадия 2. К смеси 5-метокси-2-(трифторметил)пиримидина (1,5 г, 8,42 ммоль, 1,0 экв.) и мочевины- $H_2O_2$  (1,2 г, 12,63 ммоль, 1,5 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (25 мл) добавляли по каплям раствор TFAA (3,5 г, 16,84 ммоль, 2,0 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь разбавляли с помощью  $CH_2Cl_2$  (50 мл), промывали с помощью водн. раствора  $Na_2SO_3$  (100 мл), водн. раствора  $NaHCO_3$  (100 мл), солевого раствора (100 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/THF=5/1~3/1) с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,21 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 3. К смеси  $Et_3N$  (886 мг, 8,76 ммоль, 2,0 экв.) в  $CHCl_3$  (15 мл) добавляли  $POCl_3$  (1,34 г, 8,76 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Затем добавляли по каплям раствор 5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида (850 мг, 4,38 ммоль, 1,0 экв.) в  $CHCl_3$  (5 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли с помощью  $CH_2Cl_2$  (30 мл), промывали с помощью водн. раствора  $NaHCO_3$  (50 мл), солевого раствора (50 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-хлор-5-метокси-2-(трифторметил)пиримидина, который применяли непосредственно без очистки.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,40 (s, 1H), 4,11 (s, 3H).

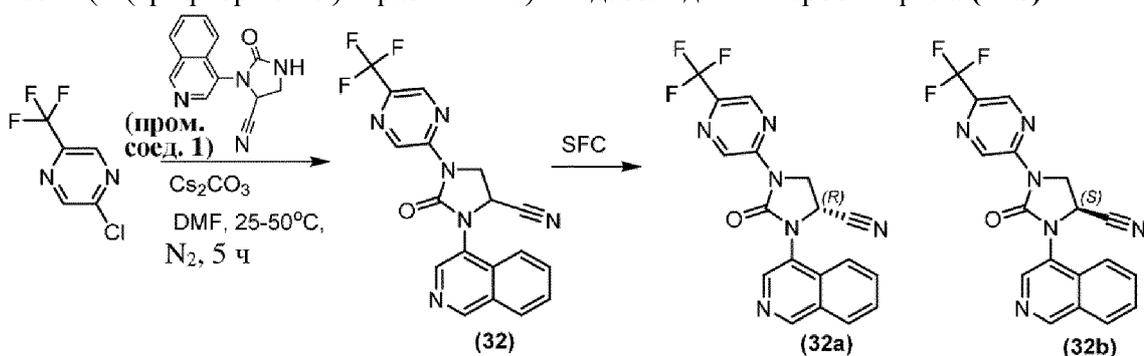
Стадия 4. К смеси 4-хлор-5-метокси-2-(трифторметил)пиримидина (400 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (6 мл) добавляли 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**пром. соед. 1**) (373 мг, 1,57 ммоль, 0,8 экв.) и  $Cs_2CO_3$  (995 мг, 3,06 ммоль, 1,6 экв.) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли с помощью  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/THF=4/1~3/1) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**38**). Рацемат разделяли посредством SFC (колонокка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); IPA (0,1%  $NH_3 \cdot H_2O$ ); 27%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**31a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R$ =2,674 мин,  $[M+1]^+$  415,1. **LCMS (способ 1):**  $t_R$ =1,104 мин, 100,0%  **$^1H$  ЯМР:**  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,88-7,83 (m,

1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 5,11 (dd, J=3,4, 8,5 Гц, 1H), 4,88 (dd, J=8,6, 10,6 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=3,4, 10,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**31b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,665$  мин,  $[M+1]^+$  415,1. **LCMS (способ 1):**  $t_R=1,216$  мин, 99,7% **<sup>1</sup>H ЯМР:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 5,11 (dd, J=3,4, 8,4 Гц, 1H), 4,87 (dd, J=8,6, 10,6 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=3,4, 10,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

**Пример 32.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**32**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**32a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**32b**)



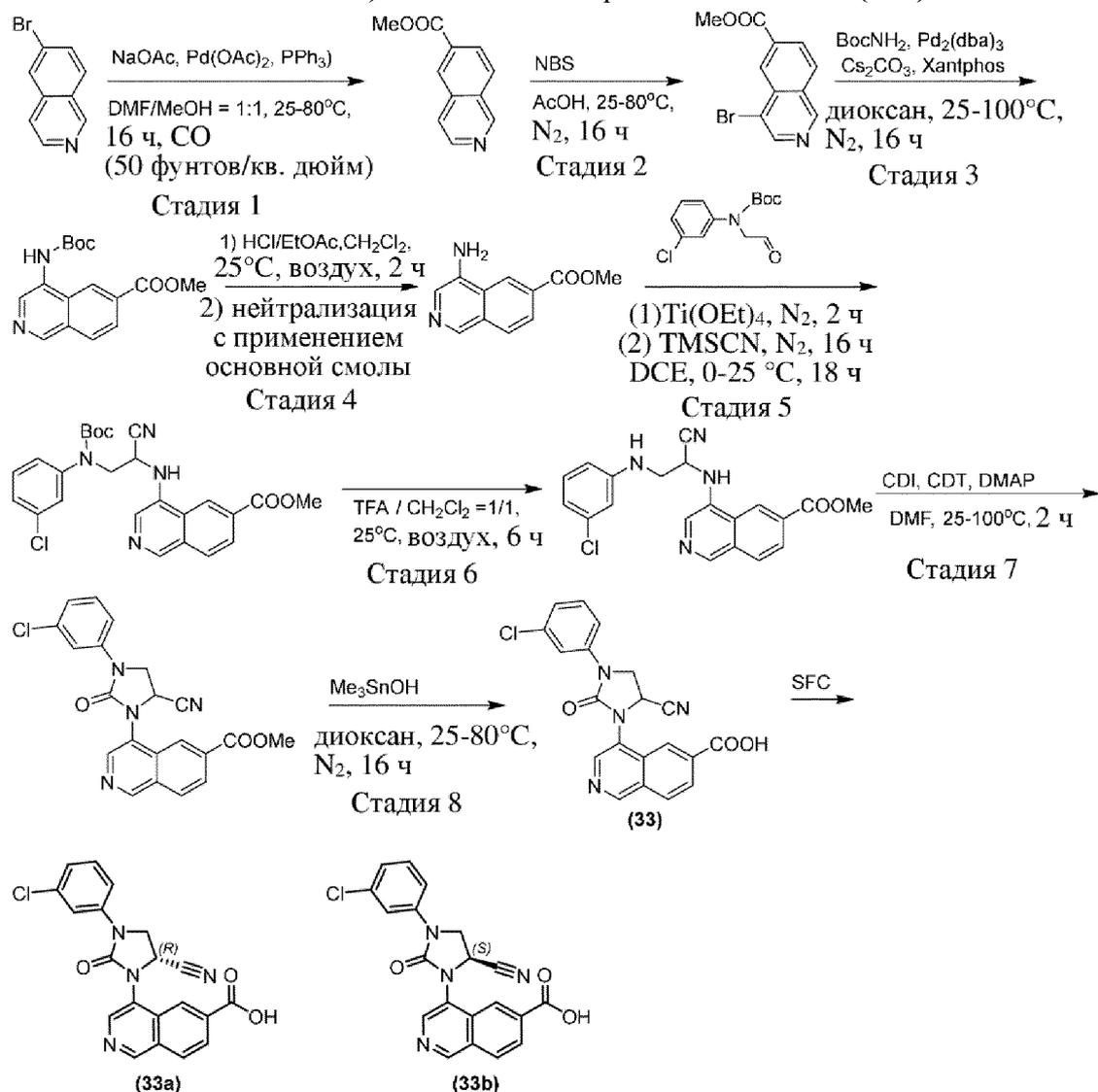
К смеси 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (200 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**пром. соед. 1**) (150 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (550 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 3/1 до 2/1, 40 мл/мин) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**39**). Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA], V%: 46-46%, 12 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**32b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,372$  мин,  $[M+1]^+$  385,0. **SFC (способ 45):**  $t_R=1,446$  мин, 100,0% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,73$  (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,79-8,62 (m, 2H), 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (br d, J=5,7 Гц, 2H), 7,78 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,84-4,65 (m, 2H).

**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**32a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,372$  мин,  $[M+1]^+$  385,0. **SFC (способ 45):**  $t_R=2,791$  мин, 100,0% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,73$  (s, 1H), 9,40

(s, 1H), 8,79-8,63 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 7,83-7,67 (m, 1H), 5,18 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 4,84-4,59 (m, 2H).

**Пример 33.** Синтез 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33**), (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33a**) и (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33b**)



Стадия 1. К смеси 6-бромизохинолина (35,0 г, 168,23 ммоль, 1,0 экв.) и NaOAc (18,0 г, 218,69 ммоль, 1,3 экв.) в DMF/MeOH (1,5 л, объем/объем=1/1) добавляли PPh<sub>3</sub> (7,6 г, 33,65 ммоль, 0,2 экв.) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (8,8 г, 33,65 ммоль, 0,2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. К смеси добавляли воду (1,0 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1,0 л), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 1/0 до 0/1) с получением метилизохинолин-6-карбоксилата.

Стадия 2. К смеси метилизохинолин-6-карбоксилата (10,0 г, 53,42 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (200 мл) добавляли NBS (12,4 г, 69,45 ммоль, 1,3 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 1/0 до 0/1) с получением метил-4-бромизохинолин-6-карбоксилата. **LCMS (способ 15):** t<sub>R</sub>=0,826 мин, [M+1]<sup>+</sup> 266,0.

Стадия 3. К смеси метил-4-бромизохинолин-6-карбоксилата (25,0 г, 93,95 ммоль, 1,0 экв.) и BocNH<sub>2</sub> (14,3 г, 122,14 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (1,5 л) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,0 г, 187,90 ммоль, 2,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5 г, катализатор) и Xantphos (2,5 г, катализатор) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, добавляли в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 1/0 до 0/1) с получением метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-6-карбоксилата. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,11 (s, 1 H) 9,03 (br s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,19 (dd, J=8,50, 1,25 Гц, 1 H) 8,05 (d, J=8,50 Гц, 1 H) 7,00 (br s, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 1,58 (s, 9 H)

Стадия 4. К смеси метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-6-карбоксилата (25,0 г, 82,75 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) добавляли HCl/EtOAc (300 мл, 4 н.) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. MeOH (20 мл) добавляли к неочищенному продукту и смесь подвергали нейтрализации до pH=7 с применением основной смолы. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил-4-аминоизохинолин-6-карбоксилата. **LCMS (способ 35):** t<sub>R</sub>=0,578 мин, [M+1]<sup>+</sup> 203,1

Стадия 5. К раствору метил-4-аминоизохинолин-6-карбоксилата (3,0 г, 14,84 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (30 мл) добавляли трет-бутил-(3-хлорфенил)(2-оксоэтил)карбамат (**2-4**) (6,0 г, 22,25 ммоль, 1,5 экв.) и Ti(OEt)<sub>4</sub> (6,8 г, 29,67 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. По каплям добавляли TMSCN (4,4 г, 44,51 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (50 мл x 5). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 100/0 до 70/30) с получением метил-4-((2-((трет-бутоксикарбонил)3-

хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбоксилата.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$ =8,88 (s, 1 H) 8,64 (br s, 1 H) 8,24 (d,  $J$ =8,56 Гц, 1 H) 7,99-8,05 (m, 2 H) 7,28-7,31 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,05-7,10 (m, 1 H) 6,18-6,46 (m, 1 H) 4,62 (br d,  $J$ =6,11 Гц, 2 H) 4,12-4,18 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 1,44 (s, 9 H).

Стадия 6. Раствор метил-4-((2-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбоксилата (3,4 г, 9,15 ммоль, 1,0 экв.) в THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (объем/объем=1/1, 30 мл) перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в водн. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбоксилата. **LCMS (способ 35)**:  $t_R$ =0,777 мин,  $[\text{M}+1]^+$  381,1

Стадия 7. К смеси метил-4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбоксилата (2,6 г, 6,84 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли CDI (2,2 г, 13,68 ммоль, 2,0 экв.), CDT (2,2 г, 13,68 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (835 мг, 6,84 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/0 до 0/1) с получением метил-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксилата.

Стадия 8. К раствору метил-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксилата (1,0 г, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  (886 мг, 4,90 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 мм x 70 мм, 15 мкм); жидкая фаза: [A -  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ; B - ACN], В%: 2-45%, 20 мин]) с получением рацемической 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33**). **LCMS (способ 17)**:  $t_R$ =2,716 мин,  $[\text{M}-1]^-$  391,1  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =9,47-9,49 (m, 1 H), 8,73-8,79 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,28-8,35 (m, 1 H), 8,20-8,25 (m, 1 H), 7,80 (t,  $J$ =2,02 Гц, 1 H), 7,56 (dd,  $J$ =8,31, 1,34 Гц, 1 H), 7,42-7,48 (m, 1 H), 7,18-7,22 (m, 1 H), 5,71-5,80 (m, 1 H), 4,53-4,62 (m, 2 H).

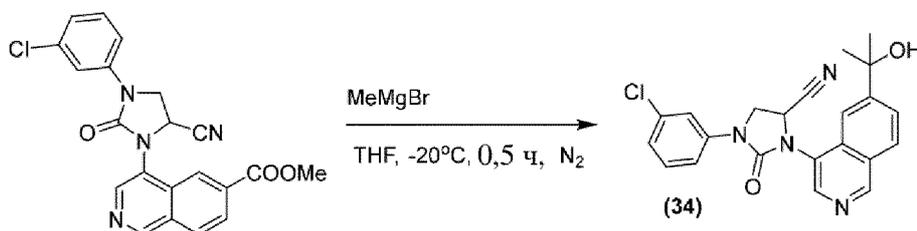
Рацемат (**40**) разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [A - EtOH; B - ACN], В%: 15%, 12 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1**: (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-

карбоновая кислота (**33a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,155$  мин,  $[M+1]^+$  393,1. **SFC (способ 14):**  $t_R=1,328$  мин, 100,0%  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=13,69$  (br d,  $J=16,14$  Гц, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,35-8,40 (m, 1 H) 8,23 (d,  $J=8,44$  Гц, 1 H) 7,79 (t,  $J=1,96$  Гц, 1 H) 7,56 (dd,  $J=8,56, 1,83$  Гц, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 5,75-5,80 (m, 1 H) 4,55-4,60 (m, 2 H).

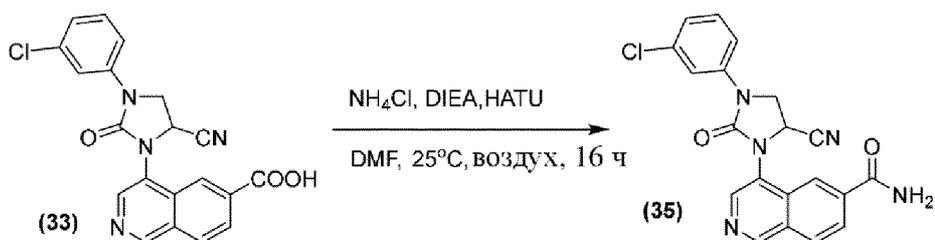
**Пик 2:** (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновая кислота (**33b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,156$  мин,  $[M+1]^+$  393,1. **SFC (способ 14):**  $t_R=3,406$  мин, 100,0%  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=13,69$  (br d,  $J=16,14$  Гц, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,35-8,40 (m, 1 H) 8,23 (d,  $J=8,44$  Гц, 1 H) 7,79 (t,  $J=1,96$  Гц, 1 H) 7,56 (dd,  $J=8,56, 1,83$  Гц, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 5,75-5,80 (m, 1 H) 4,55-4,60 (m, 2 H).

**Пример 34.** Синтез 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**34**)



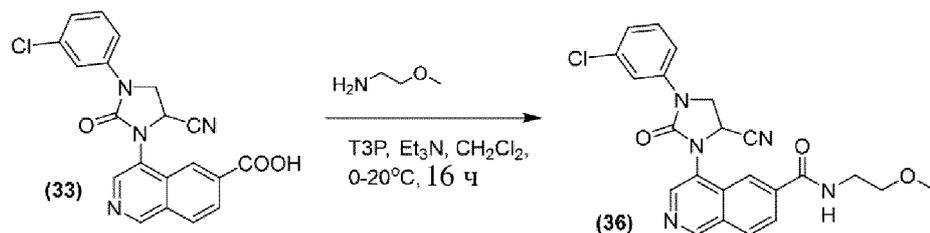
К раствору метил-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксилата (со стадии 7 примера 40) (400 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) добавляли по каплям MeMgBr (0,7 мл, 3 M, 1,97 ммоль, 2,0 экв.) при  $-20^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дважды очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A -  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); B - ACN], V%: 35-65%, 20 мин]) с получением продукта 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**34**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,716$  мин,  $[M+1]^+$  407,2  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,31$  (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,05-8,15 (m, 2 H), 7,74-7,81 (m, 1 H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 7,33-7,39 (m, 1 H), 7,15-7,19 (m, 1 H), 5,08-5,14 (m, 1 H), 4,50-4,58 (m, 1 H), 4,35-4,41 (m, 1 H), 1,62 (br s, 6 H).

**Пример 35.** Синтез 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид



К раствору 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33**) (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (145 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (100 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (40 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (10 mM FA); B - ACN], B%: 20-50%, 8 мин]) с получением 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид (**35**). LCMS (способ 17): t<sub>R</sub>=2,472 мин, [M+1]<sup>+</sup> 392,1 <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,41 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,46 Гц, 1 H), 8,04-8,08 (m, 1 H), 7,65 (t, J=1,91 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J=8,34, 1,43 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=8,17 Гц, 1 H), 7,19 (br d, J=8,94 Гц, 1 H), 6,31 (br s, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 5,13 (dd, J=9,12, 4,59 Гц, 1 H), 4,56 (t, J=9,42 Гц, 1 H), 4,38-4,45 (m, 1 H).

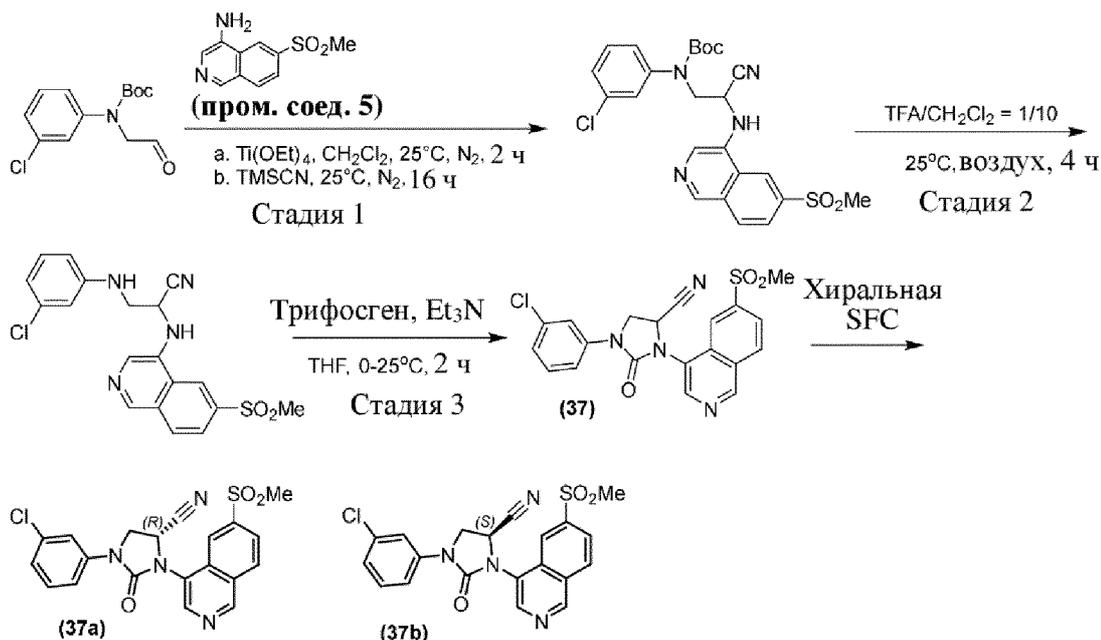
**Пример 36.** Синтез 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид (**36**)



К смеси 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты (**33**) (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-метоксиэтан-1-амина (23 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.) и Et<sub>3</sub>N (105 мг, 1,04 ммоль, 4,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли T3P (248 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); B - ACN], B%: 25-55%, 10 мин]) с получением 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид (**36**). LCMS (способ 26): t<sub>R</sub>=1,515 мин, [M+1]<sup>+</sup> 450,2 <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,38 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,56 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=8,80 Гц, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (dd, J=8,25, 1,16 Гц, 1 H), 7,35 (t, J=8,13 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=7,82 Гц, 1 H), 6,81-6,87 (m, 1 H), 5,14-5,21 (m, 1 H), 4,56 (t, J=9,35 Гц, 1 H), 4,38 (dd, J=9,78, 4,28 Гц, 1 H), 3,68-3,73 (m, 2 H), 3,57-3,62 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H).

**Пример 37.** Синтез 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**37**), (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**37a**) и (S)-1-(3-

хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**37b**)



Стадия 1. К раствору трет-бутил-(3-хлорфенил)(2-оксоэтил)карбамата (**2-4**) (1,8 г, 6,75 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли 6-(метилсульфонил)изохинолин-4-амин (**пром. соед. 5**) (1,2 г, 5,40 ммоль, 0,8 экв.) и  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (3,1 г, 13,50 ммоль, 2,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч.  $\text{TMS-CN}$  (2,0 г, 20,25 ммоль, 3,0 экв.) добавляли при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (40 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 1/1) с получением трет-бутил(3-хлорфенил)(2-циано-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,91 (d,  $J$ =4,1 Гц, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2. Раствор трет-бутил-(3-хлорфенил)(2-циано-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (1,4 г, 2,79 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл, 1:10) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (80 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((3-хлорфенил)амино)-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)пропаннитрила.

Стадия 3. К раствору 3-((3-хлорфенил)амино)-2-((6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)амино)пропаннитрила (1,4 г, 3,49 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 г, 10,47 ммоль, 3,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ , и трифосген (1,1 г, 3,49 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл)

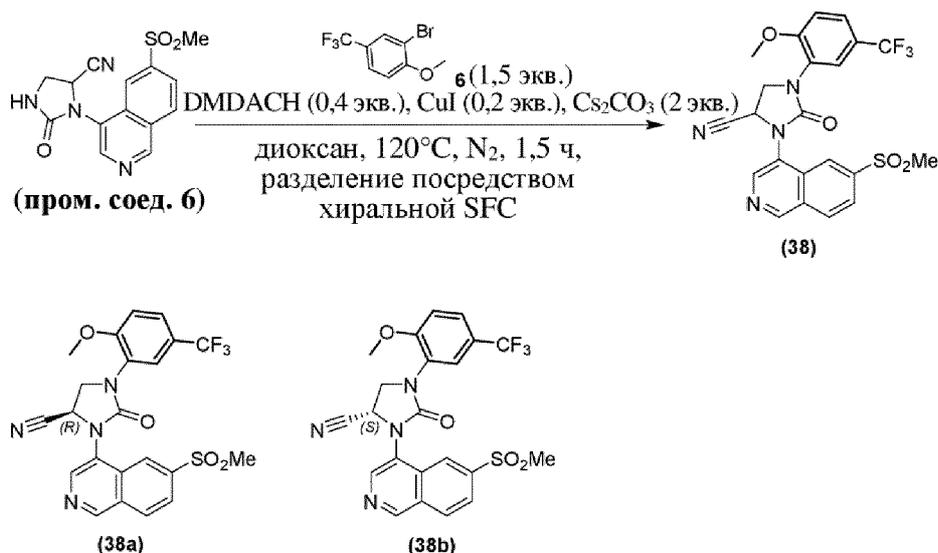
добавляли по каплям к вышеуказанному раствору при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>, и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл × 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C 18, 150 мм × 30 мм, 5 мкм; жидкая фаза: [A - NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O=0,075% объем/объем; B - ACN], B%: 25-55%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**37**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,690 мин, [M+1]<sup>+</sup> 427,1 **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=4,9, 9,0 Гц, 1H), 4,57 (t, J=9,3 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=4,9, 9,6 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H).

Рацемат разделяли посредством препаративной SFC (колонка: REGIS(S, S) WHELK-O (250 мм × 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; B% 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**37a**). **LCMS (способ 31):** t<sub>R</sub>=2,690 мин, [M+1]<sup>+</sup> 427,1. **SFC (способ 15):** t<sub>R</sub>=1,399 мин, 100,0% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,8, 8,1 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 5,17 (dd, J=4,9, 9,0 Гц, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,44 (dd, J=4,9, 9,6 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H)

**Пик 2:** (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**37b**). **LCMS (способ 31):** t<sub>R</sub>=2,684 мин, [M+1]<sup>+</sup> 427,1. **SFC (способ 15):** t<sub>R</sub>=1,914 мин, 98,5% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,50 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,44 (dd, J=4,6, 9,8 Гц, 1H), 3,15 (d, J=1,3 Гц, 3H)

**Пример 38.** Синтез 1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**38**), (R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**38a**) и (S)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**38b**)



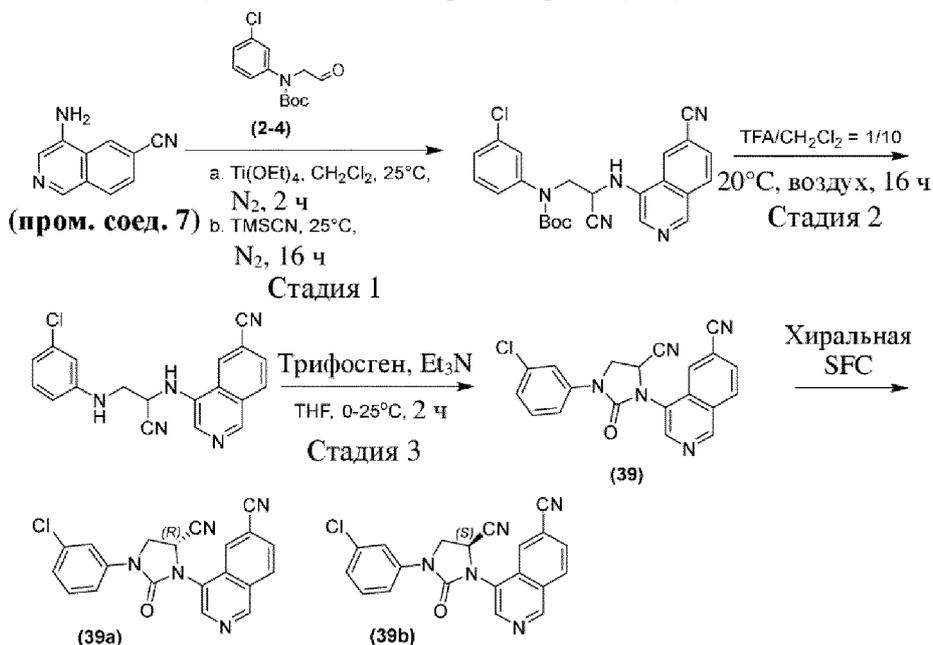
Смесь 3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 6**) (250 мг, 0,79 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-метокси-4-(трифторметил)бензола (302 мг, 1,19 ммоль, 1,5 экв.), DMDACH (46 мг, 0,32 ммоль, 0,4 экв.), CuI (30 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (470 мг, 1,58 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (4 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Смесь перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевины (1,0 г) при 25°C в течение 2 ч для удаления катализатора на основе Cu и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, **петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1**) с получением рацемического 1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**45**). Рацемат разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 32-32%, 14 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**38a**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,733 мин, [M+1]<sup>+</sup> 491,1. **SFC (способ 33):** t<sub>R</sub>=3,611 мин, 99,9% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,7, 8,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,49 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=5,1, 9,4 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**38b**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,733 мин, [M+1]<sup>+</sup> 491,1. **SFC (способ 33):** t<sub>R</sub>=4,172 мин, 99,8% **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,47 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,9, 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=5,1, 8,8 Гц, 1H), 4,49 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=5,1, 9,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

**Пример 39.** Синтез 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-

ил)изохинолин-6-карбонитрила (**39**), (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила (**39a**) и (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила (**39b**)



Стадия 1. К раствору трет-бутил(3-хлорфенил)(2-оксоэтил)карбамата (**2-4**) (1,2 г, 4,33 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли 4-аминоизохинолин-6-карбонитрил (**пром. соед. 7**) (600 мг, 3,55 ммоль, 0,8 экв.) и  $\text{Ti(OEt)}_4$  (3,6 г, 8,86 ммоль, 2,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли  $\text{TMSCN}$  (1,3 г, 13,29 ммоль, 3,0 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 3/1) с получением трет-бутил(3-хлорфенил)(2-циано-2-((6-цианоизохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата.

Стадия 2. Смесь трет-бутил(3-хлорфенил)(2-циано-2-((6-цианоизохинолин-4-ил)амино)этил)карбамата (400 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (2 мл), доводили до  $\text{pH}=7$  с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбонитрила (760 мг, неочищенный). **LCMS (способ 15):**  $t_R=0,644$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  348,1.

Стадия 3. К раствору 4-((2-((3-хлорфенил)амино)-1-цианоэтил)амино)изохинолин-6-карбонитрила (760 мг, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (880 мг, 8,74 ммоль, 4,0 экв.) и раствор трифосгена (518 мг, 1,75 ммоль, 0,8 экв.) в THF (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в

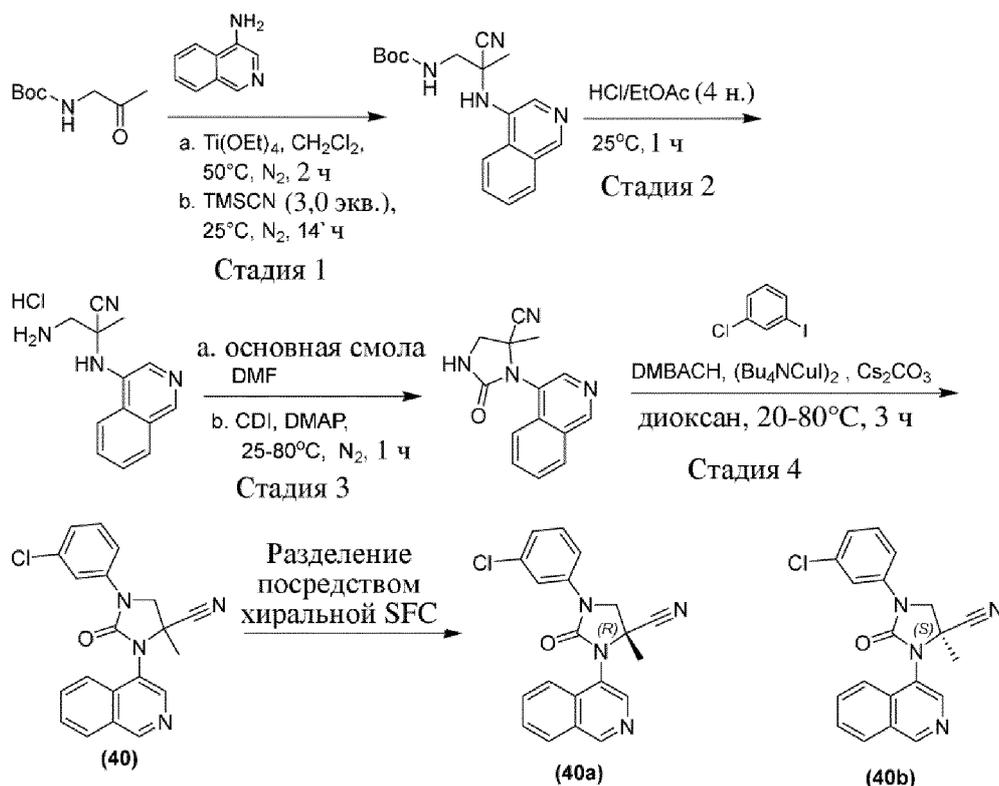
атмосфере  $N_2$  и смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $NH_4HCO_3$  в  $H_2O$ ; B -  $ACN$ ] B%: 30-60%, 8 мин]) с получением рацемического 4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила (**39**).

Рацемат разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза A:  $CO_2$ ; подвижная фаза B: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; B% 42-42%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрил (**39a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,552$  мин,  $[M+1]^+$  374,0. SFC (способ 1):  $t_R=1,270$  мин, 99,6%  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,87 (dd,  $J=1,3, 8,4$  Гц, 1H), 7,64 (t,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,50 (dd,  $J=1,5, 8,3$  Гц, 1H), 7,38 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,56 (t,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,44 (dd,  $J=4,9, 9,7$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрил (**39b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,551$  мин,  $[M+1]^+$  374,0. SFC (способ 1):  $t_R=1,421$  мин, 99,4%  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,45$  (bs, 1H), 8,84 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J=1,7, 8,2$  Гц, 1H), 7,38 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H).

**Пример 40.** Синтез 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**40**), (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**40a**) и (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**40b**)



Стадия 1. К смеси трет-бутил(2-оксопропил)карбамата (1,5 г, 8,66 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли по очереди изохинолин-4-амин (1,2 г, 8,66 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (3,9 г, 17,32 ммоль, 2,0 экв.) при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч.  $\text{TMSCN}$  (2,5 г, 25,98 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)пропил)карбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (dd,  $J$ =8,3, 16,5 Гц, 2H), 7,68 (dt,  $J$ =1,3, 7,7 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,66 (br t,  $J$ =6,4 Гц, 1H), 3,96 (dd,  $J$ =7,9, 14,8 Гц, 1H), 3,54 (dd,  $J$ =5,9, 14,8 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H).

Стадия 2. Смесь трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)пропил)карбамата (1,8 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$  (4 н.) (30 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)-2-метилпропаннитрила.

Стадия 3. Гидрохлорид 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)-2-метилпропаннитрила (1,4 г, 5,32 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (10 мл) и доводили pH до pH 7-8 с применением основной смолы. Смесь перемешивали, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DMF (5 мл  $\times$  4). Объединенный фильтрат высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали с получением раствора. К раствору добавляли CDI (1,7 г, 10,64 ммоль, 1,0 экв.) и DMAP (65 мг, 0,53 ммоль, 0,1 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в

течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством RP-MPLC с получением 3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила. **LCMS (способ 27):**  $t_R=2,34$  мин,  $[M+1]^+ 253,1$ .  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 8,86 (s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,14-8,03 (m, 1,5H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,81 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 0,5H), 7,74-7,67 (m, 1H), 6,65-6,41 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 1,82 (s, 1,5H), 1,58 (s, 1,5H).

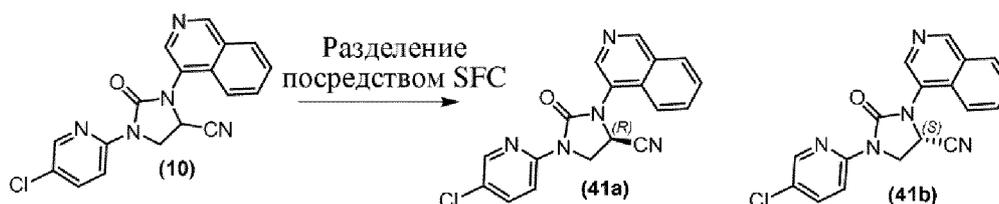
Стадия 4. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (300 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли 1-хлор-3-йодбензол (285 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.), DMBAH (68 мг, 0,48 ммоль, 0,4 экв.),  $(Bu_4NCuI)_2$  (134 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) и  $Cs_2CO_3$  (773 мг, 2,38 ммоль, 2,0 экв.) при 20°C в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь затем перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевины (500 мг) при 25°C в течение 2 ч для удаления катализатора на основе Cu. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (НСООН) - АСN], В%: 40-65%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**47**).

Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 40-40%, 15 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**40a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,426$  мин,  $[M+1]^+ 363,0$ . **SFC (способ 1):**  $t_R=1,306$  мин, 100,0%  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,51-9,44$  (m, 1H), 8,67 (s, 0,5H), 8,57 (s, 0,5H), 8,29 (br d,  $J=8,1$  Гц, 0,5H), 8,20 (d,  $J=8,4$  Гц, 0,5H), 8,09 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,81 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,20 (br d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,63 (s, 2H).

**Пик 2:** (S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**40b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,428$  мин,  $[M+1]^+ 363,0$ . **SFC (способ 1):**  $t_R=1,515$  мин, 99,9%  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,48$  (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,68 (s, 0,5H), 8,57 (s, 0,5H), 8,29 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,20 (br d,  $J=8,4$  Гц, 0,5H), 8,09 (br d,  $J=8,5$  Гц, 0,5H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,79 (br dd,  $J=7,0, 16,1$  Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,45 (dt,  $J=2,1, 8,1$  Гц, 1H), 7,20 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,84-4,66 (m, 1H), 4,46-4,23 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,63 (s, 2H).

**Пример 41.** Синтез (R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**41a**) и (S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**41b**)

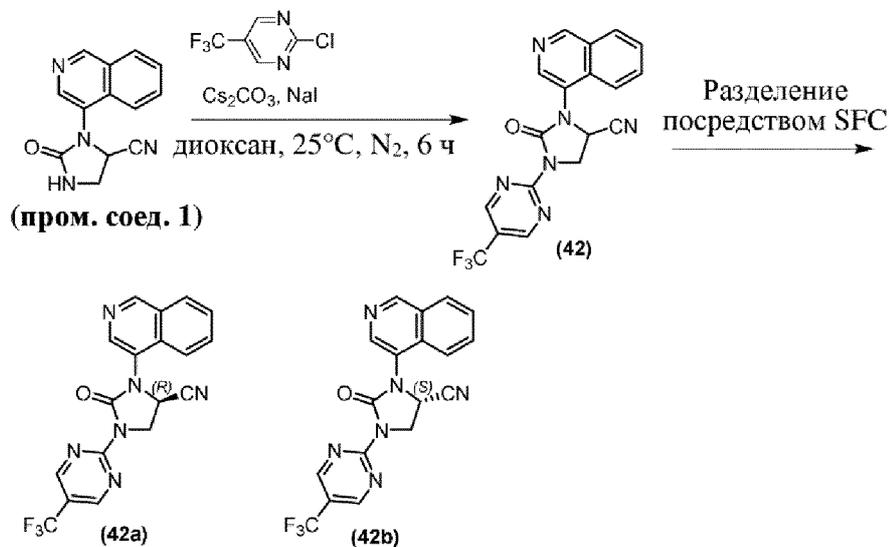


Рацемический 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**10**) разделяли посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O i-PrOH; градиент: В%=46%, изократический режим элюирования; расход: 77 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**41a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,830 мин, [M+1]<sup>+</sup> 350,1. SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,599 мин, 100,0% <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 5,09 (dd, J=5,4, 8,4 Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H).

**Пик 2:** (S)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**41b**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,840 мин, [M+1]<sup>+</sup> 350,1. SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,882 мин, 99,8% <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,84 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 5,09 (dd, J=5,4, 8,4 Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H).

**Пример 42.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**42**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**42a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**42b**)



Стадия 1. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (300 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли по очереди 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (241 мг, 1,32 ммоль, 1,05 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (821 мг, 2,52 ммоль, 2,0 экв.) и NaI (19 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали и гасили с помощью H<sub>2</sub>O (6 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 г

SepaFlash® Silica Flash, элюент 0~100% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**42**). **LCMS (способ 34):**  $t_R = 1,596$  мин,  $[M+1]^+$  385.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta = 4,67-4,80$  (m, 3 H), 5,11 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 7,90 (br d,  $J = 8,38$  Гц, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,26$  Гц, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 9,36 (s, 1 H).

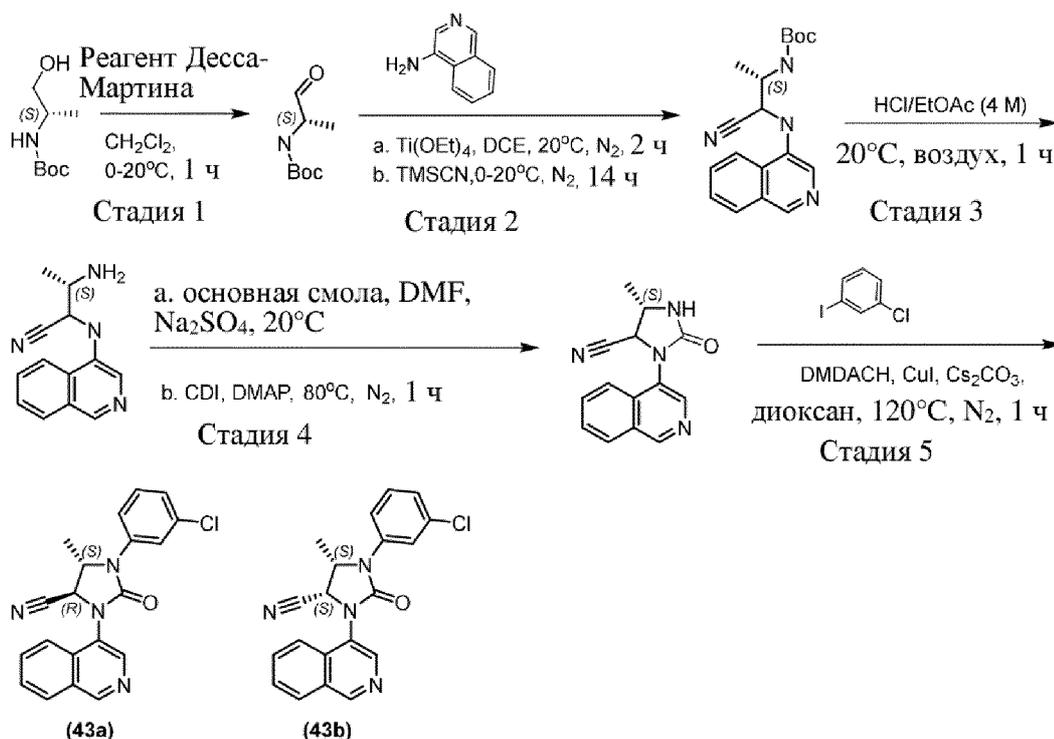
Рацемическую смесь дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: waters Xbridge prep OBD C18, 250 мм x 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM  $NH_4CO_3$ ) - ACN]; В%: 25-50%, 10 мин).

Рацемат затем разделяли посредством хиральной SFC (REGIS (s, s) DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 45-45%, 7 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**42a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R = 2,545$  мин,  $[M+1]^+$  385,1. **SFC (способ 8):**  $t_R = 1,328$  мин, 100%  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta = 9,36$  (s, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,13$  Гц, 1 H), 7,90 (br d,  $J = 8,13$  Гц, 1 H), 7,82 (br t,  $J = 7,63$  Гц, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 4,67-4,78 (m, 2 H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**42b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R = 2,545$  мин,  $[M+1]^+$  385,1. **SFC (способ 8):**  $t_R = 1,734$  мин, 100%  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d),  $\delta = 9,37$  (br s, 1 H), 8,94 (br s, 2 H), 8,65-8,78 (m, 1 H), 8,13 (br d,  $J = 7,38$  Гц, 1 H), 7,90 (br s, 1 H), 7,83 (br t,  $J = 6,82$  Гц, 1 H), 7,70-7,77 (m, 1 H), 5,01-5,18 (m, 1 H), 4,67-4,79 (m, 2 H).

**Пример 43.** Синтез (5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**43**), (4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**43a**) и (4S,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**43b**)



Стадия 1. К смеси трет-бутил(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата (25,0 г, 142,65 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) добавляли по каплям раствор Десса-Мартина (60,3 г, 142,65 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли 10% раствор тиосульфата натрия (100 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органические слои разделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-(1-оксопропан-2-ил)карбамата. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,57 (s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,33-4,14 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 12H).

Стадия 2. К раствору трет-бутил(S)-(1-оксопропан-2-ил)карбамата (25,0 г, 144,41 ммоль, 1,0 экв.) и изохинолин-4-амина (17,7 г, 123,00 ммоль, 0,9 экв.) в DCE (200 мл) добавляли Ti(OEt)<sub>4</sub> (66,0 г, 288,82 ммоль, 2,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли по каплям TMSCN (43,0 г, 433,23 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл × 5) и фильтрат экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 3/2 до 1/1) с получением трет-бутил((2S)-1-циано-1-(изохинолин-4-иламино)пропан-2-ил)карбамата. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,83-8,79 (m, 1H), 8,00-7,87 (m, 3H), 7,72-7,59 (m, 2H), 5,76 (br s, 1H), 4,83 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 1,56-1,54 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3. Смесь трет-бутил((2S)-1-циано-1-(изохинолин-4-иламино)пропан-2-ил)карбамата (32,1 г, 98,34 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/EtOAc (200 мл, 4 M) перемешивали при

20°C в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали с получением гидрохлорида (3S)-3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)бутаннитрила, который применяли непосредственно без очистки.

Стадия 4. Гидрохлорид (3S)-3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)бутаннитрила (22,0 г, неочищенный, 97,22 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в DMF (120 мл) и доводили pH до pH 7-8 с применением основной смолы. Смесь перемешивали, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DMF (20 мл × 4). Объединенный фильтрат высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали с получением раствора. К данному раствору добавляли CDI (31,5 г, 194,44 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (2,0 г, катализатор) и Ms с размером пор 4 Å (10 г) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством RP-MPLC (HCOOH-MeOH) с получением (5S)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила. **LCMS (способ 31):** t<sub>R</sub>=0,539 мин, [M+1]<sup>+</sup> 253,1

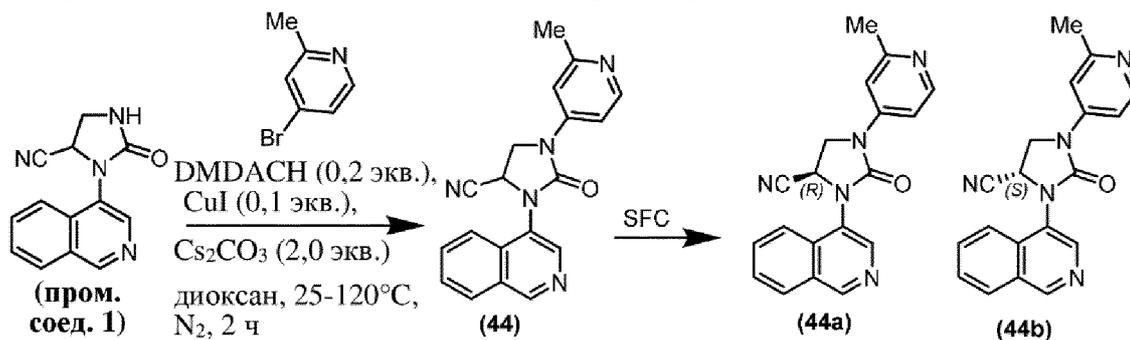
Стадия 5. Смесь (5S)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (300 мг, 1,20 ммоль, 1,0 экв.), 1-хлор-3-йодбензола (314 мг, 1,32 ммоль, 1,32 экв.), DMDACH (70 мг, 0,48 ммоль, 0,4 экв.), CuI (45 мг, 0,24 ммоль, 0,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (780 мг, 2,40 ммоль, 2,0 экв.) и Ms с размером пор 4 Å (200 мг) в диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 3/7 до 2/8) с получением рацемического (5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**43**). Рацемат очищали посредством SFC (препаративная HPLC (колонок: Chiralpak AD-3, 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм; А: CO<sub>2</sub>, В: EtOH (0,1% IPAм, объем/объем), 3,0 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**43a**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,366 мин, [M+1]<sup>+</sup> 363,2. **SFC (способ 33):** t<sub>R</sub>=3,153 мин, 99,4% <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,59 (dd, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,43 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,3 Гц, 3H).

**Пик 2:** (4S,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**43b**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,331 мин, [M+1]<sup>+</sup> 363,2. **SFC (способ 33):** t<sub>R</sub>=3,394 мин, 100% <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 5,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 1,51 (d, J=6,3 Гц, 3H).

**Пример 44.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**44**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**44a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-

метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**44b**)

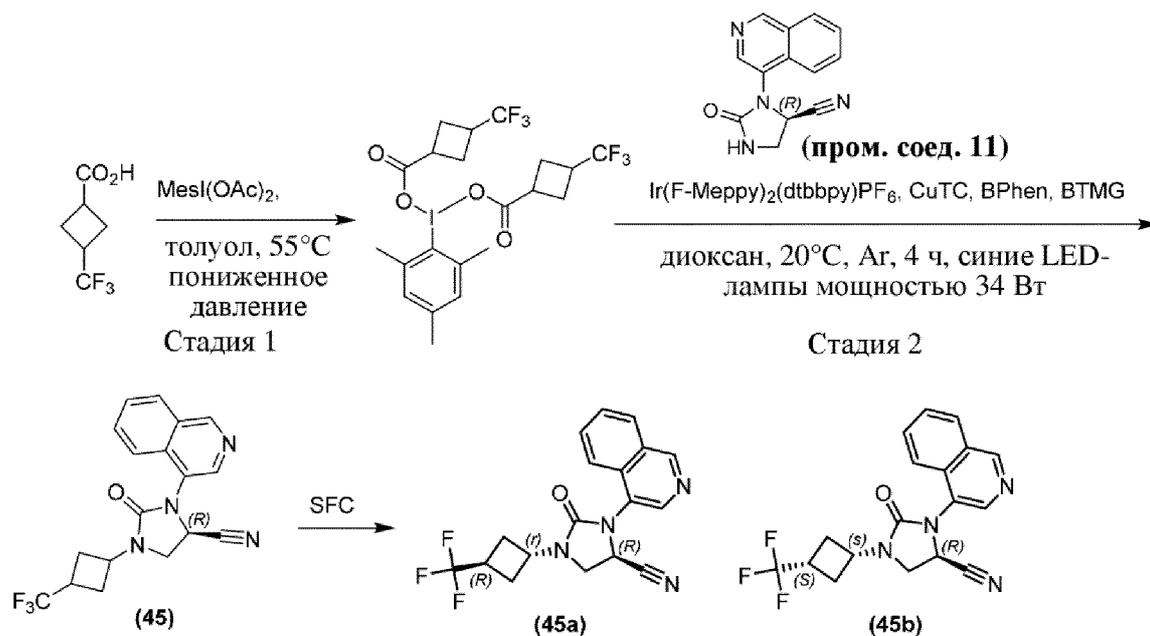


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**44**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-2-метилпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата неочищенного продукта осуществляли с использованием MPLC (петролейный эфир/EtOAc=50~70%). С применением хиральной очистки рацемата посредством SFC (прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% IPAm); градиент: В%=40%, изократический режим элюирования; расход: 2,5 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 138 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**44a**); LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=1,49 мин, M+1 (330,1); SFC (22): t<sub>R</sub>=1,63 мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,45 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=5,7, 2,1 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=9,3, 4,5, Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,40 (dd, J=9,9, 4,6 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**44b**); LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=1,49 мин, M+1 (330,1); SFC (22): t<sub>R</sub>=2,33 мин, 99,4%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,45 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=5,7, 2,1 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=9,3, 4,5, Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,40 (dd, J=9,9, 4,6 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H).

**Пример 45.** Синтез (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (**45**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (**45a**) и (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (**45b**)



Стадия 1. В колбу загружали  $\text{MesI}(\text{OAc})_2$  (21,1 г, 58,03 ммоль, 1,0 экв.), 3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту (20,0 г, 118,97 ммоль, 2,05 экв.) и толуол (500 мл). Колбу подсоединяли к роторному испарителю с водяной баней, нагретой до 55°C, и удаляли растворитель (и образовавшуюся уксусную кислоту) в течение периода времени, составляющего примерно 10 мин. В колбу добавляли вторую аликвоту толуола объемом 400 мл и повторяли стадию выпаривания. Эту процедуру повторяли еще два раза, используя каждый раз 300 мл толуола. После дополнительного удаления остаточного толуола в высоком вакууме получали мезитил- $\lambda^3$ -йодандиил-бис(3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксилат), который использовали без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=7,11$  (s, 2H), 3,18-3,03 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 7H), 2,54-2,24 (m, 11H).

Стадия 2. Раствор (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (пром. соед. 11) (500 мг, 2,10 ммоль, 1,0 экв.), мезитил- $\lambda^3$ -йодандиил-бис(3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксилата) (2,4 г, 4,20 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Ir}(\text{F-Meppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  (41 мг, 0,04 ммоль, 0,02 экв.), тиофен-2-карбоксилата меди(I) (CuTC) (80 мг, 0,42 ммоль, 0,5 экв.), VPhen (209 мг, 0,63 ммоль, 0,3 экв.), диоксана (34 мл) и BTMG (1,1 г, 6,30 ммоль, 3,0 экв.) дегазировали при 20°C посредством барботирования азотом в течение 5 минут и облучали с применением синих LED-ламп мощностью 34 Вт (с расстояния 3 см, при охлаждении вентилятором для поддержания температуры реакционной смеси на уровне 20°C) в течение 4 ч при перемешивании. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (800 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (200 мл) и добавляли тиольную смолу LS-2000 (5 г) и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 г). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством

колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 0/1) с получением рацемического (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (**45**). LCMS (способ 32):  $t_R=0,639$  мин,  $[M+1]^+$  361,1.

Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [A - CO<sub>2</sub>; B - ACN], B%: 55-55%, 20 мин]) с получением двух пиков.  $t_{R1}=0,731$  мин,  $t_{R2}=1,165$  мин.

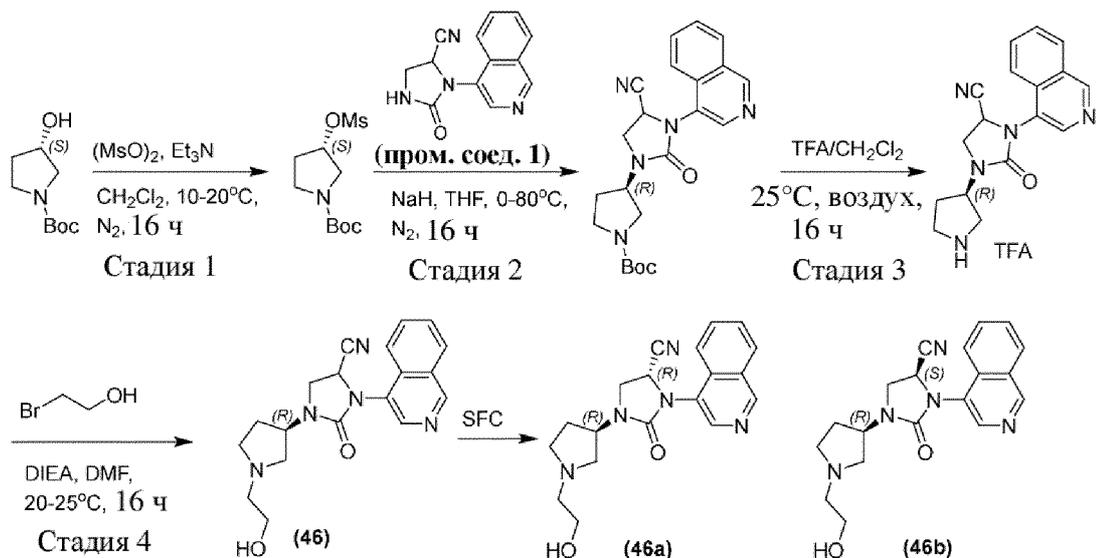
**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,3*R*)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрил (**45a**). LCMS (способ 13):  $t_{R2}=2,145$  мин,  $[M+1]^+$  361,1. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,32$  (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,09 (br d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,97-7,76 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J=4,4, 8,7$  Гц, 1H), 4,67 (quin,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,5, 9,1$  Гц, 1H), 3,04-2,83 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 2H). SFC: прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Lux-Cellulose-2 (100 мм x 4,6 мм, 3 мкм); градиент: подвижная фаза A - CO<sub>2</sub>, B - ACN (0,1% IPAm, объем/объем); B%: 50-50%, 4 мин]), расход: 4 мл/мин; температура колонки: 35°C:  $t_R=0,722$  мин, 100%. SFC (способ 13):  $t_R=1,846$  мин, 99,4%.

Продукт, соответствующий пику **2**, растирали в порошок с гексаном/EtOAc (5/1, 20 мл) с получением (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*s*,3*S*)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила (**45b**).

LCMS (способ 13): 2,158 мин,  $[M+1]^+$  361,1, 99,8%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,31$  (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 1H), 4,97 (dd,  $J=4,6, 8,9$  Гц, 1H), 4,64 (quin,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,98 (dd,  $J=4,6, 9,3$  Гц, 1H), 2,87-2,66 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,53 (br s, 3H).

SFC: прибор: Waters UPCC с PDA; колонка: Lux-Cellulose-2 (100 мм x 4,6 мм, 3 мкм); градиент: подвижная фаза A - CO<sub>2</sub>, B - ACN (0,1% IPAm, объем/объем); B%: 50-50%, 4 мин]), расход: 4 мл/мин; температура колонки: 35°C:  $t_R=1,166$  мин, 99,2%. SFC (способ 13):  $t_R=1,686$  мин, 99,7%.

**Пример 46.** Синтез 1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**46**), (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**46a**) и (S)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**46b**)



Стадия 1. К смеси трет-бутил-(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (30,0 г, 160,23 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (62 мл, 480,69 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{Ms}_2\text{O}$  (41,8 г, 240,34 ммоль, 1,5 экв.) при  $10^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывали с помощью 0,5 М водного раствора  $\text{HCl}$  и солевого раствора, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/1 до 3/2, 200 мл/мин) с получением трет-бутил-(S)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=5,27$  (br s, 1H), 3,80-3,40 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 2. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (проп. соед. 1) (5,0 г, 20,99 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли NaNH (1,3 г, 31,48 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли раствор трет-бутил-(S)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (8,4 г, 31,48 ммоль, 1,5 экв.) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь гасили с помощью  $\text{AcOH}$  (1,9 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент THF/петролейный эфир=от 3/2 до 7/3, 120 мл/мин) с получением трет-бутил-(3R)-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,82 (br d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 4,05 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,54-3,34 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,50 (s, 9H)

Стадия 3. Раствор трет-бутил-(3R)-3-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,96 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/10$  (20 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем концентрировали и

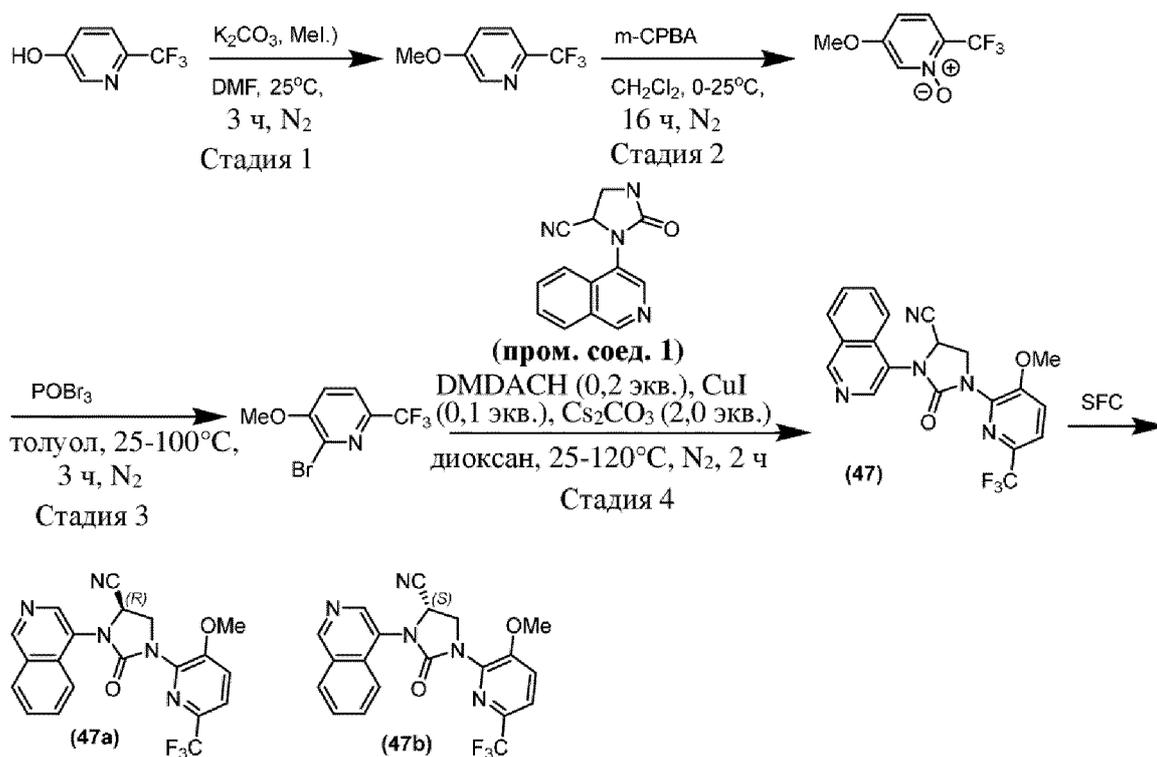
лиофилизировали с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила в виде соли TFA, которую применяли без дополнительной очистки.

Стадия 4. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (400 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли DIEA (1,28 мл, 7,80 ммоль, 6,0 экв.) и 2-бромэтанол (406 мг, 3,25 ммоль, 2,5 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 250 мм x 50 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - Н<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - АСN], В%: 5-25%, 20 мин]) с получением 1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**46**). 1-((R)-1-(2-Гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил разделяли посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: Neu - АСN, В%: 50-50%, 10 мин]) с получением 2 пиков.

**Пик 1:** (R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**46a**). **LCMS (способ 31):** t<sub>R</sub>=1,96 мин, [M+1]<sup>+</sup> 352,2. **SFC (способ 13):** t<sub>R</sub>=2,56 мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,89-7,75 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 1H), 4,91 (dd, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,10 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=4,4, 9,8 Гц, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,10 (dd, J=6,6, 7,9 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=2,6, 10,3 Гц, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,61 (dd, J=7,2, 10,3 Гц, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,03-1,90 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**46b**). **LCMS (способ 31):** t<sub>R</sub>=1,93 мин, [M+1]<sup>+</sup> 352,2. **SFC (способ 13):** t<sub>R</sub>=3,26 мин, 99,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,72-7,63 (m, 1H), 4,91 (dd, J=4,5, 8,8 Гц, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,72 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 3H), 1,87 (dtd, J=4,8, 8,2, 13,3 Гц, 1H).

**Пример 47:** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**47**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**47a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**47b**)



Стадия 1. К смеси 6-(трифторметил)пиридин-3-ола (2,0 г, 12,28 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли по очереди K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 г, 12,28 ммоль, 1,0 экв.) и CH<sub>3</sub>I (1,7 г, 12,28 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 5), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 2/23 до 1/9, 36 мл/мин) с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиридина.

Стадия 2. К смеси 5-метокси-2-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 5,65 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли m-CPBA (1,7 г, 8,47 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/2 до 1/1, 50 мл/мин) с получением 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 3. К раствору 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида (1,0 г, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли POBr<sub>3</sub> (1,5 г, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали

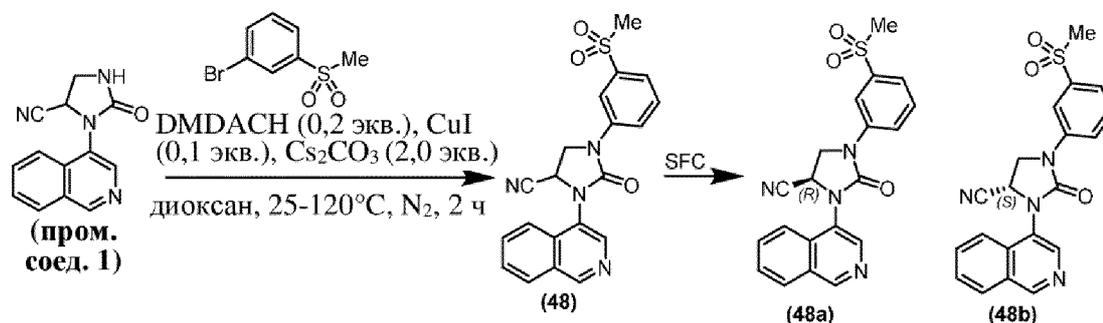
над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/5 до 3/7, 50 мл/мин) с получением 2-бром-3-метокси-6-(трифторметил)пиридина.

Стадия 4. Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**47**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-3-метокси-6-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата рацемата осуществляли с использованием MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/1 до 7/3, 50 мл/мин). Посредством хирального разделения рацемата с применением SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  в EtOH], В%: 20-20%, 16 мин) получали два пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**47a**). LCMS (способ 2):  $t_R=2,84$  мин,  $M+1(414,1)$ ; SFC (способ 23):  $t_R=1,05$  мин, 100,0%;  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,95 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 5,70 (dd,  $J=3,3, 8,7$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=9,9, 8,7$  Гц, 1H), 4,31 (dd,  $J=3,4, 9,9$  Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**47b**). LCMS (способ 2):  $t_R=2,84$  мин,  $M+1(414,1)$ ; SFC (способ 23):  $t_R=1,14$  мин, 99,7%;  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,95 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 5,70 (dd,  $J=3,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=8,8, 9,8$  Гц, 1H), 4,31 (dd,  $J=3,5, 9,9$  Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

**Пример 48.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**48**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**48a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**48b**)

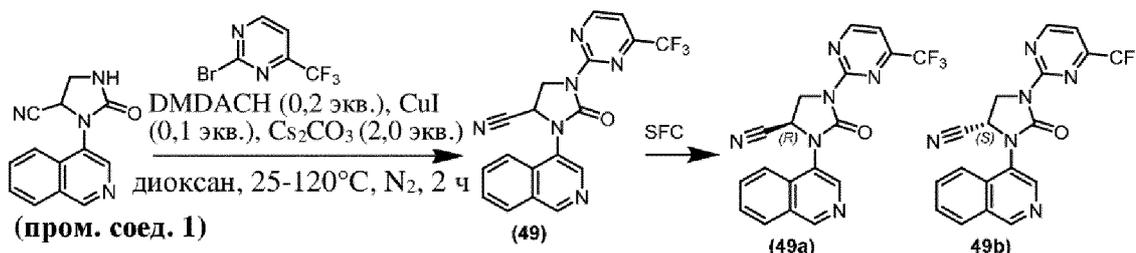


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**48**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-бром-3-(метилсульфонил)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата рацемата осуществляли с использованием препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A -  $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}=0,1\%$  объем/объем; B - ACN], В%: 25-55%, 8 мин).

С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (прибор: Waters UPCC с детектором SQ Detector 2; колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O IPA; В% 20-50%, расход: 3,4 мл/мин; температура колонки: 35°C, 25 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**48a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,40$  мин, M+1 (393,2); SFC (способ 2):  $t_R=1,55$  мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 5,72 (dd,  $J=4,7, 9,2$  Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 3,24 (s, 3H). Пик 2 был определен как (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**48b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,40$  мин, M+1 (393,2); SFC (способ 2):  $t_R=1,71$  мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 5,72 (dd,  $J=4,8, 9,3$  Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 3,24 (s, 3H).

**Пример 49.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**49**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**49a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**49b**)



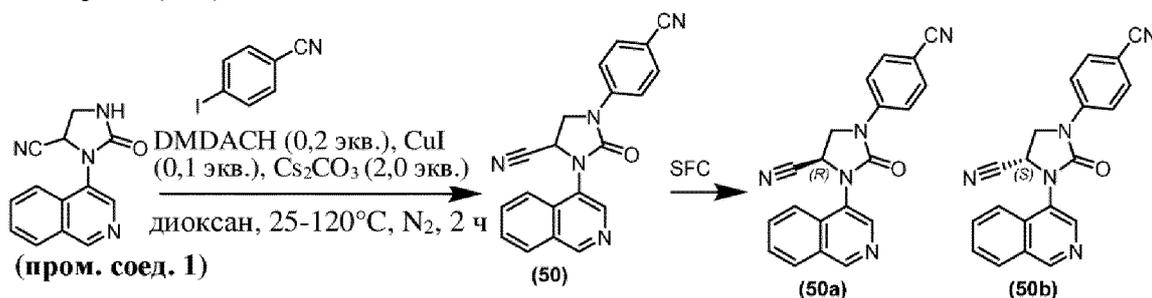
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**49**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-(трифторметил)пиримидина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата рацемата осуществляли посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (НСООН) - CAN]; В%: 15-45%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (прибор: Waters UPCC с детектором SQ Detector 2; колонка: WHELK-O1 (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O MeOH; В%: 50%, 13 мин) получали 2 пика. Энантимерно чистый материал повторно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 x 30 мм x 10 мкм); подвижная фаза: вода (NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>) - ACN; В%: 30-60%, 8 мин).

Пик 1 был определен как (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**49a**). LCMS (способ 13):  $t_R=2,13$  мин, M+1(385,1); SFC (способ 24):  $t_R=1,75$  мин, 99,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 9,01 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H),

7,91 (br d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,83 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,42 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**49b**). LCMS (способ 13):  $t_R=2,13$  мин,  $M+1(385,1)$ ; SFC (способ 24):  $t_R=1,91$  мин, 98,6%.  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 9,01 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,91 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,10 (dd,  $J=4,3, 8,8$  Гц, 1H), 4,82-4,67 (m, 2H).

**Пример 50.** Синтез 1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**50**), (R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**50a**) и (S)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**50b**)



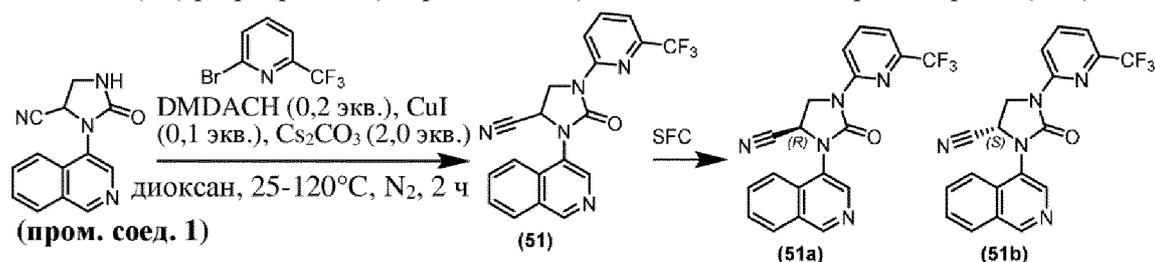
Рацемический 1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**50**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-йодбензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата рацемата осуществляли посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (НСООН) - АСN], В%: 25-50%, 8 мин]. Хиральное разделение рацемата посредством SFC (прибор: Waters UPCC с детектором SQ; колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; В%: 55-55%, 7 мин).

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**50a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,09$  мин,  $M+1(340,1)$ ; SFC (способ 15):  $t_R=1,69$  мин, 100,0%;  $^1H$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 5H), 5,14 (dd,  $J=4,4, 9,2$  Гц, 1H), 4,55 (dd,  $J=9,2, 9,8$  Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J=4,5, 9,8$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**50b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,09$  мин,  $M+1(340,1)$ ; SFC (способ 15):  $t_R=1,97$  мин, 99,2%;  $^1H$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 5H), 5,15 (dd,  $J=4,4, 9,2$  Гц, 1H), 4,56 (dd,  $J=9,8, 9,2$  Гц, 1H), 4,43 (dd,  $J=4,5, 9,8$  Гц, 1H).

**Пример 51.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**51**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**51a**) и (S)-3-(изохинолин-4-

ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**51b**)

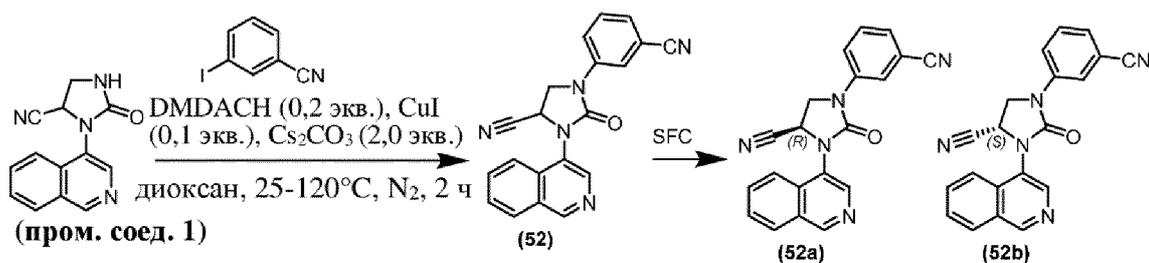


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**51**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-6-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата рацемата осуществляли посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 5-50%, 20 мин]). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 45-45%, 8 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**51a**); LCMS (способ 3):  $t_R=3,13$  мин, M+1 (384,1); SFC (способ 25):  $t_R=1,35$  мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,46 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,11 (br dd,  $J=8,3, 5,1$  Гц, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**51b**); LCMS (способ 3):  $t_R=3,13$  мин, M+1 (384,1); SFC (способ 25):  $t_R=1,59$  мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,46 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,10 (dd,  $J=8,3, 5,1$  Гц, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H).

**Пример 52.** Синтез 1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**52**), (R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**52a**) и (S)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**52b**)



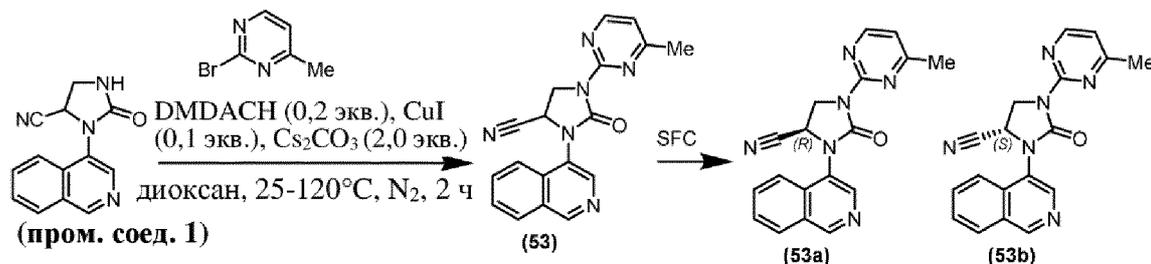
Рацемический 1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**52**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-йодбензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку

рацемата осуществляли посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 20-50%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A для CO<sub>2</sub> и B для 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; градиент: B%=50%, изократический режим элюирования; расход: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**52a**). LCMS (способ 32): t<sub>R</sub>=2,59 мин, M+1 (340,1); SFC (способ 15): t<sub>R</sub>=1,71 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 3H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 5,15 (dd, J=4,5, 9,1 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=4,4, 9,6 Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**52b**). LCMS (способ 32): t<sub>R</sub>=2,59 мин, M+1 (340,1); SFC (способ 15): t<sub>R</sub>=2,16 мин, 99,1%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 5,15 (dd, J=4,4, 9,2 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=9,6, 9,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=4,4, 9,6 Гц, 1H).

**Пример 53.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**53**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**53a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**53b**)



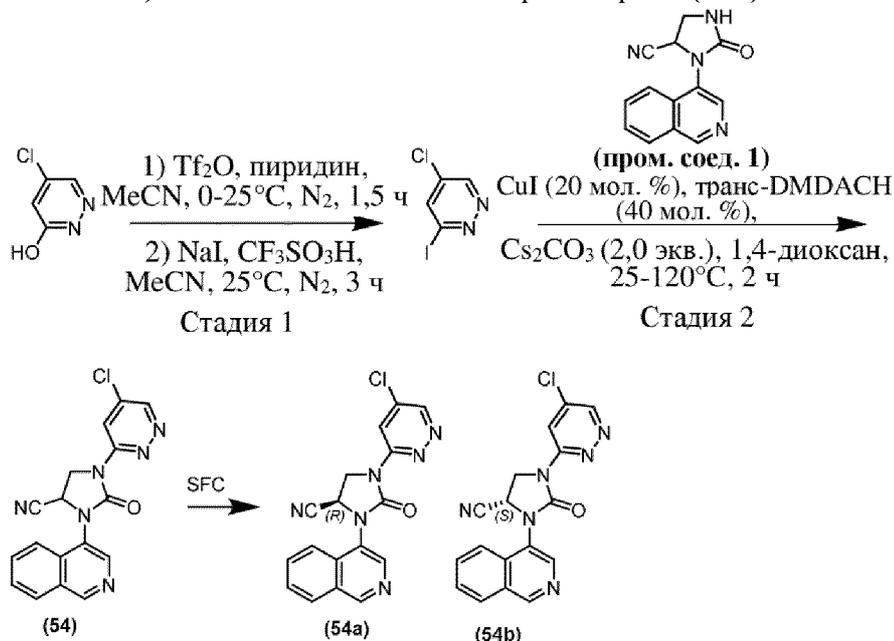
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**53**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-метилпиримидина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; B - ACN], B%: 20-50%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 70-70%, 15 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**53a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,24 мин, M+1 (331,2); SFC

**(способ 26):**  $t_R=2,22$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,90 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,14 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,58 (dd,  $J=4,2, 9,1$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=9,1, 10,8$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=4,3, 10,8$  Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**53b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,23$  мин, M+1 (331,2); **SFC (способ 26):**  $t_R=3,37$  мин, 99,7%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,14 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,58 (dd,  $J=4,2, 9,2$  Гц, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J=4,3, 11,0$  Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

**Пример 54.** Синтез 1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**54**), (R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**54a**) и (S)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**54b**)



Стадия 1. К раствору 5-хлорпиридазин-3-ола (1,0 г, 7,69 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (730 мг, 9,23 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (7 мл) добавляли  $Tf_2O$  (3,0 г, 10,77 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Раствор перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Затем к смеси добавляли NaI (1,4 г, 9,23 ммоль, 1,2 экв.) и  $CF_3SO_3H$  (1,3 г, 8,46 ммоль, 1,1 экв.) при 25°C и раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (10 мл) и доводили до pH=10,0 с помощью 1 М раствора NaOH (водн.). К смеси добавляли водный раствор  $Na_2CO_3$  (10 мл) и насыщенный водный раствор  $Na_2S_2O_3$  (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=3/1,  $R_f=0,70$ , петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением 5-хлор-3-йодпиридазина.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц,

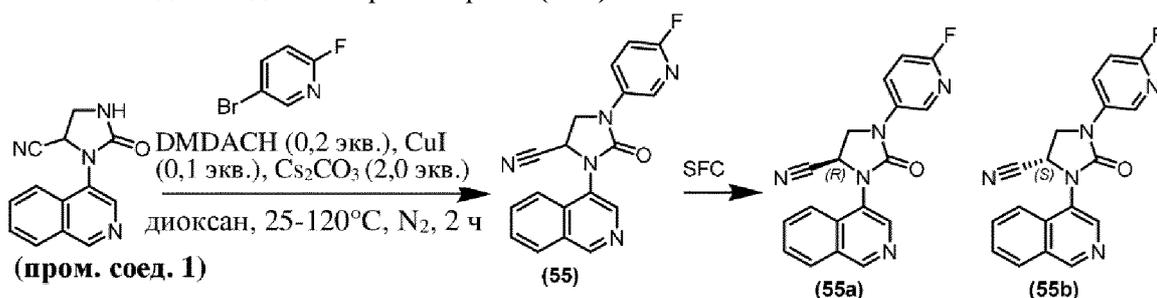
ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,15$  (d,  $J=2,1$  Гц, 1H),  $7,96$  (d,  $J=2,1$  Гц, 1H).

Стадия 2. Рацемический 1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**54**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-хлор-3-йодпиридазина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли посредством MPLC (EtOAc,  $R_f=0,40$ , петролейный эфир/EtOAc=100~0%). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=45%, изократический режим элюирования; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**54a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,51$  мин, M+1 (351,1); SFC (способ 27):  $t_R=2,53$  мин, 100%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,39$  (s, 1H),  $8,97$  (d,  $J=2,0$  Гц, 1H),  $8,71$  (s, 1H),  $8,65$  (d,  $J=2,0$  Гц, 1H),  $8,15$  (d,  $J=8,3$  Гц, 1H),  $7,98-7,79$  (m, 2H),  $7,79-7,69$  (m, 1H),  $5,17$  (dd,  $J=5,6, 7,9$  Гц, 1H),  $5,01-4,69$  (m, 2H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**54b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,506$  мин, M+1 (351,1); SFC (способ 27):  $t_R=3,53$  мин, 98,6%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,39$  (s, 1H),  $8,97$  (d,  $J=1,9$  Гц, 1H),  $8,72$  (s, 1H),  $8,66$  (d,  $J=1,9$  Гц, 1H),  $8,16$  (d,  $J=8,1$  Гц, 1H),  $7,96-7,80$  (m, 2H),  $7,80-7,72$  (m, 1H),  $5,24-5,09$  (m, 1H),  $4,96-4,78$  (m, 2H).

**Пример 55.** Синтез 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**55**), (R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**55a**) и (S)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**55b**)



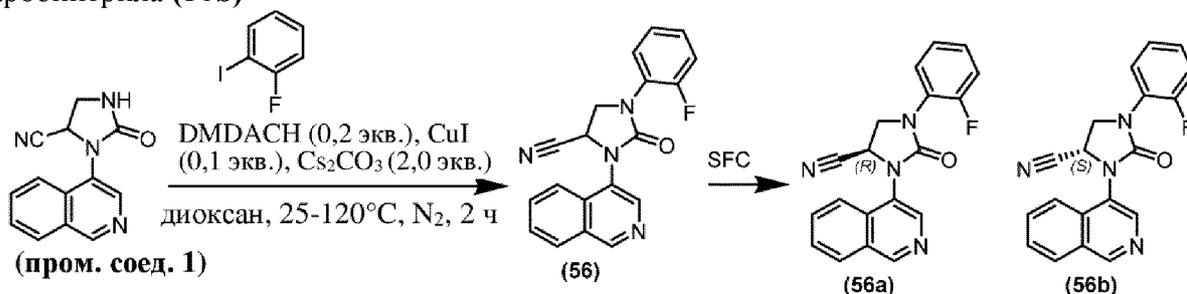
Рацемический 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**55**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-фторпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/ EtOAc=от 1/1 до 1/3). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, В%: 55-55%, 15 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**55a**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,88$  мин, M+1 (334,1); SFC

**(способ 28):**  $t_R=1,69$  мин, 99,9%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (ddd,  $J=2,9, 6,7, 9,1$  Гц, 1H), 8,27 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J=3,0, 8,9$  Гц, 1H), 5,56 (dd,  $J=4,6, 9,4$  Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,50 (dd,  $J=4,5, 9,6$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**55b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=1,89$  мин, M+1 (334,1); **SFC (способ 28):**  $t_R=2,13$  мин, 98,9%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (ddd,  $J=2,9, 6,6, 9,1$  Гц, 1H), 8,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J=3,0, 8,9$  Гц, 1H), 5,56 (dd,  $J=4,6, 9,4$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=9,7, 9,4$  Гц, 1H), 4,50 (dd,  $J=4,6, 9,7$  Гц, 1H).

**Пример 56.** Синтез 1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**56**), (R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**56a**) и (S)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**56b**)



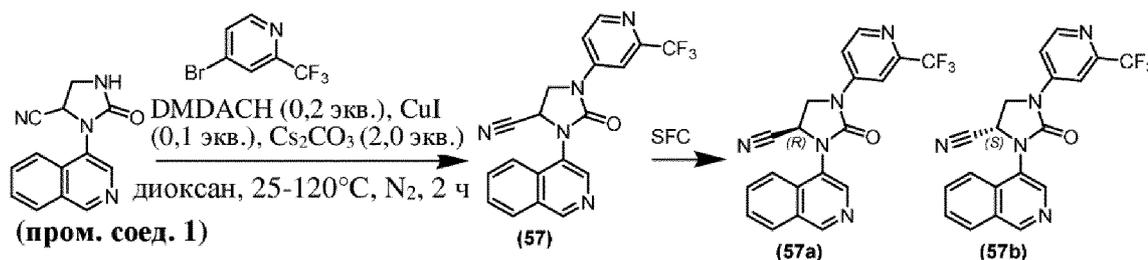
Рацемический 1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**56**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-фтор-2-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с использованием препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH); B - ACN] B%: 20-50%, 20 мин]). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,05$ , M+1 (333,0); **SFC (способ 29):** пик 1:  $R_t=1,39$  мин, пик 2:  $R_t=1,54$  мин, **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,08 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,65 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=4,2, 8,9$  Гц, 1H), 4,56 (dd,  $J=9,6, 8,9$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=4,2, 9,6$  Гц, 1H).

С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: CO<sub>2</sub>, B: IPA; B% 45-45%, 15 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**56a**). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,05$  мин, M+1 (333,0); **SFC (способ 29):**  $t_R=1,40$  мин, 100,0%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,41$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,92 (ddd,  $J=8,4, 7,0, 1,1$  Гц, 1H), 7,80 (ddd,  $J=8,1, 7,0, 1,0$  Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=8,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,57 (dd,  $J=9,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=9,5, 4,1$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**56b**). LCMS (способ 2):  $t_R=2,05$  мин, M+1 (333,0); SFC (способ 29):  $t_R=1,86$  мин, 98,1%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J=0,7, 8,4$  Гц, 1H), 7,94 (ddd,  $J=8,4, 7,0, 1,1$ , Гц, 1H), 7,82 (ddd,  $J=8,1, 7,0, 1,0$ , Гц, 1H), 7,67 (dd,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=8,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,58 (dd,  $J=9,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,35 (dd,  $J=9,5, 4,1$ , 1H).

**Пример 57.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**57**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**57a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**57b**)



Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**57**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-2-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с использованием препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 25-65%, 8 мин]). LCMS (способ 31):  $t_R=2,67$  мин, M+1 (384,1); SFC (способ 15): пик 1:  $R_t=1,28$  мин, пик 2:  $R_t=1,42$  мин;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,76-8,65 (m, 2H), 8,16 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,87 (br d,  $J=4,1$  Гц, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 5,19 (dd,  $J=4,4, 9,3$  Гц, 1H), 4,61-4,56 (dd,  $J=9,9, 9,3$  Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=4,5, 9,9$  Гц, 1H).

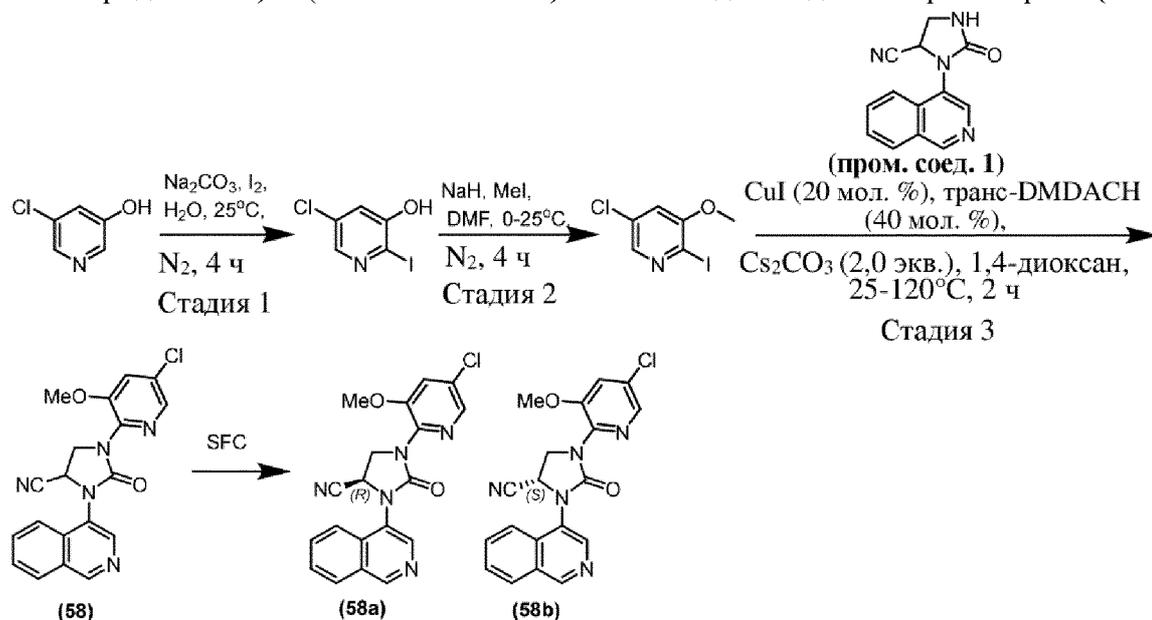
С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; градиент: B%=50%, изократический режим элюирования; расход: 60 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**57a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,18$  мин, M+1 (384,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,25$  мин, 99,8%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 9,39 (1 H, s) 8,64-8,77 (2 H, m) 8,16 (1 H, d,  $J=8,2$  Гц) 7,98 (1 H, d,  $J=2,0$  Гц) 7,83-7,91 (2 H, m) 7,73-7,79 (2 H, m) 5,19 (1 H, dd,  $J=9,4, 4,5$  Гц) 4,55-4,63 (dd,  $J=9,9, 9,4$  Гц, 1H) 4,45-4,51 (dd,  $J=9,9, 4,5$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**57b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,18$  мин, M+1 (384,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,41$  мин, 99,1%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц,

ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  ppm 9,39 (1 H, s) 8,63-8,78 (2 H, m) 8,16 (1 H, d,  $J=8,2$  Гц) 7,98 (1 H, d,  $J=1,9$  Гц) 7,87 (2 H, br d,  $J=4,1$  Гц) 7,72-7,79 (2 H, m) 5,19 (1 H, dd,  $J=9,3, 4,5$  Гц) 4,55-4,64 (dd,  $J=9,9, 9,3$  Гц, 1H) 4,45-4,51 (dd,  $J=9,9, 4,5$  Гц, 1H).

**Пример 58.** Синтез 1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**58**), (R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**58a**) и (S)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**58b**)



Стадия 1. К смеси 5-хлорпиридин-3-ола (2,0 г, 15,50 ммоль, 1,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,3 г, 31,01 ммоль, 2,0 экв.) и I<sub>2</sub> (3,9 г, 15,50 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (5 мл), доводили до pH=7 с помощью 1 М HCl при 0°C. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~75%) с получением 5-хлор-2-йодпиридин-3-ола. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ =7,92 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H).

Стадия 2. К раствору 5-хлор-2-йодпиридин-3-ола (500 мг, 1,96 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaH (126 мг, 3,14 ммоль, 1,6 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. К смеси добавляли MeI (557 мг, 3,92 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной H<sub>2</sub>O (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл x 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением 5-хлор-2-йод-3-метоксипиридина. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$ =8,02 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,00 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

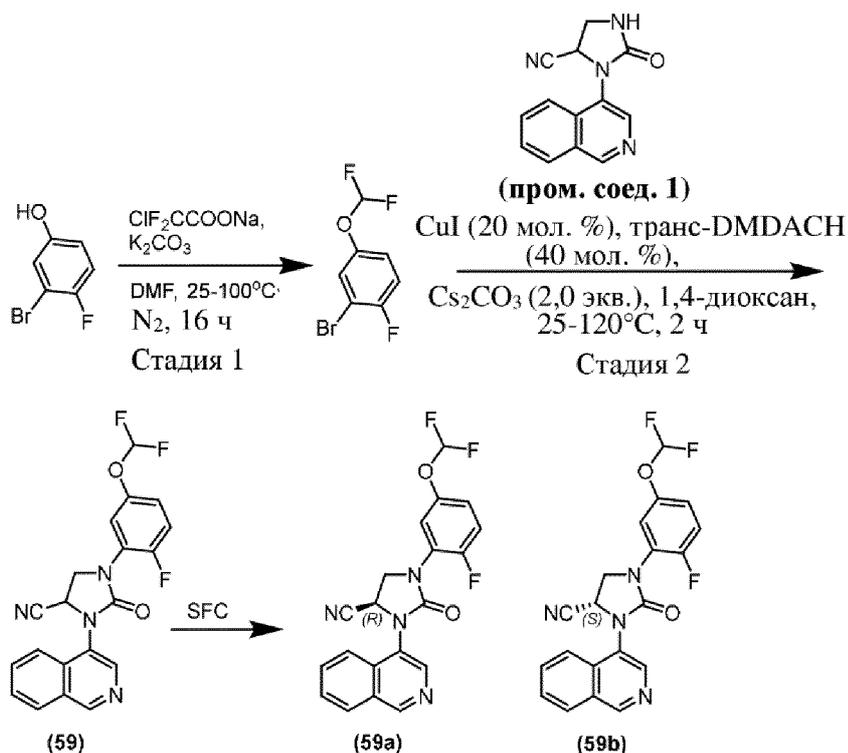
Стадия 3. Рацемический 1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**58**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-хлор-2-йод-3-метоксипиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN, В%: 10-40%, 8 мин). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,51 мин, M+1 (380,1); SFC (способ 1): пик 1: R<sub>t</sub>=1,54 мин, пик 2: R<sub>t</sub>=2,00 мин; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,33 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (dt, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=9,8, 8,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=9,8, 4,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, В%: 50-50%, 10 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**58a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,507 мин, M+1 (380,1); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,51 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (dt, J= 7,7,1,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=9,8, 8,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=9,8, 4,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**58b**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,51 мин, M+1 (380,1); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,82 мин, 99,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (dt, J= 7,7,1,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=9,8, 8,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=9,8, 4,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

**Пример 59.** Синтез 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**59**), (R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**59a**) и (S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**59b**)



Стадия 1. К раствору 3-бром-4-фторфенола (4,0 г, 20,94 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) добавляли ClF<sub>2</sub>CCOONa (4,8 г, 31,42 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 г, 23,04 ммоль, 1,1 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Значение pH раствора регулировали до 6 с помощью 1 М HCl при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (120 мл) и экстрагировали н-пентаном (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO<sub>3</sub> (60 мл x 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100/1~1/1, 80 мл/мин) с получением 2-бром-4-(дифторметокси)-1-фторбензола. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,38 (dd, J=2,6, 5,6 Гц, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,47 (t, J=73,0 Гц, 1H).

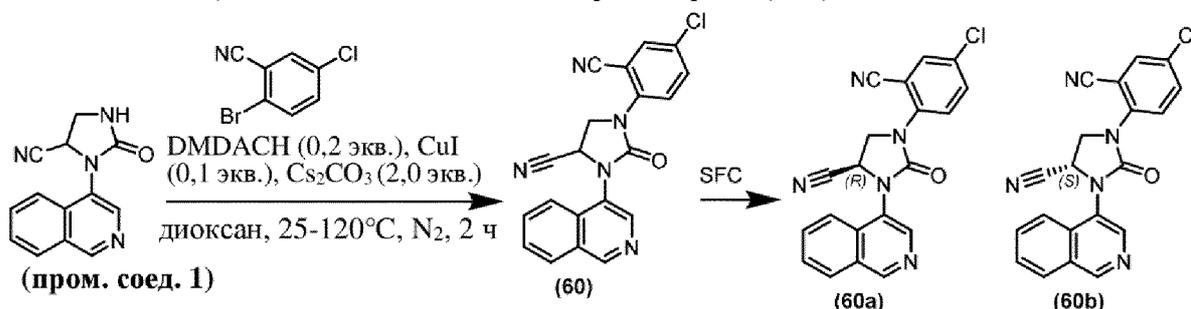
Стадия 2. Рацемический 1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**59**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-(дифторметокси)-1-фторбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В - АСN], В%: 40-60%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: EtOH (0,1% IPA)) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**59a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,77 мин, M+1 (399,1); SFC (способ 30): t<sub>R</sub>=1,01 мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,93 (ddd, J=8,3, 7,1, 1,1 Гц, 1H),

7,85-7,78 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,42-7,05 (m, 2H), 5,71 (dd, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=9,5, 9,0 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=9,5, 4,3, Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**59b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,77$  мин, M+1 (399,1); **SFC (способ 30):**  $t_R=1,10$  мин, 99,6%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,93 (ddd, J=8,3, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,42-7,05 (m, 2H), 5,71 (dd, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=9,5, 9,0 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=9,5, 4,3, Гц, 1H).

**Пример 60.** Синтез 1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**60**), (R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**60a**) и (S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**60b**)



Рацемический 1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**60**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-5-хлорбензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,20$  мин, M+1(374,1); **SFC (способ 15):** пик 1:  $R_t=1,88$  мин, пик 2:  $R_t=2,09$  мин; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 5,14 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H).

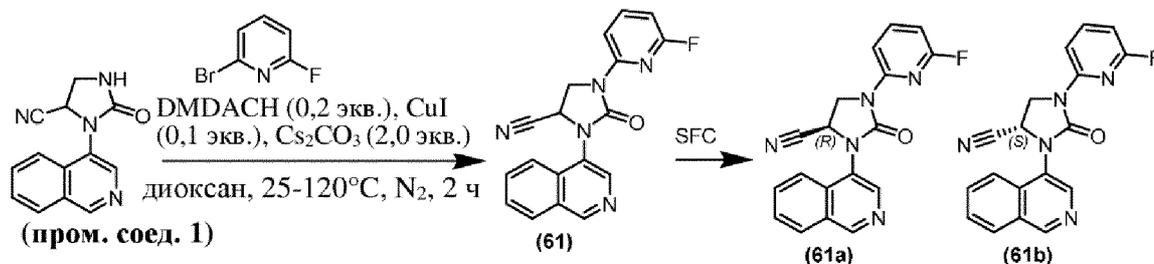
С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; В%: 55-55%, 13 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**60a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,20$  мин, M+1(374,1); **SFC (способ 15):**  $t_R=1,86$  мин, 99,7%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 5,14 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**60b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,20$  мин, M+1(374,1); **SFC (способ 15):**  $t_R=2,08$  мин, 96,4%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,71

(s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,98 (br d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,87 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J=8,8, 4,8$  Гц, 1H), 4,72 (dd,  $J=9,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J=9,4, 8,8$  Гц, 1H).

**Пример 61.** Синтез 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**61**), (R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**61a**) и (S)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**61b**)

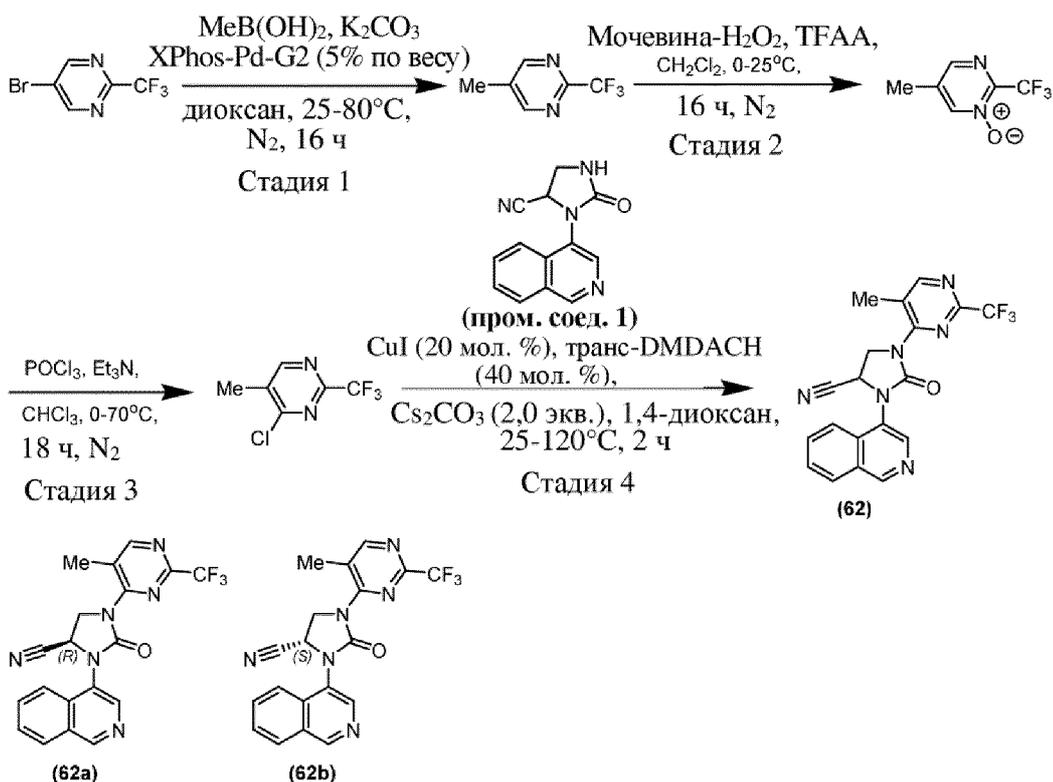


Рацемический 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**61**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-бром-5-фторпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 20-60%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, B%: 35-35%, 12 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**61a**). LCMS (способ 4):  $t_R=2,45$  мин, M+1 (334,1); SFC (способ 1):  $t_R=1,32$  мин, 99,7%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 8,14 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,2, 4,4$  Гц, 1H), 4,58 (dd,  $J=9,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=9,6, 4,4$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**61b**). LCMS (способ 4):  $t_R=2,45$  мин, M+1 (334,1); SFC (способ 1):  $t_R=1,44$  мин, 97,6%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 8,14 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,2, 4,4$  Гц, 1H), 4,58 (dd,  $J=9,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=9,6, 4,4$  Гц, 1H).

**Пример 62.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**62**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**62a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**62b**)



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина (8,0 г, 35,24 ммоль, 1,0 экв.), метилбороновой кислоты (4,2 г, 70,48 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,7 г, 70,48 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли XPhos-Pd-G2 (400 мг, 5 вес. %) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), экстрагировали с помощью МТВЕ (60 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/THF=20/1) с получением 5-метил-2-(трифторметил)пиримидина.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=8,74$  (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Стадия 2. К смеси 5-метил-2-(трифторметил)пиримидина (1,0 г, 6,17 ммоль, 1,0 экв.) и мочевины- $\text{H}_2\text{O}_2$  (870 мг, 9,25 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли по каплям раствор ТФАА (2,6 г, 12,34 ммоль, 2,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Объединенные смеси разбавляли с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл), промывали водн. раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл), водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/THF=5/1~3/1) с получением 5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=8,34$  (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

Стадия 3. К раствору  $\text{Et}_3\text{N}$  (451 мг, 4,50 ммоль, 2,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (8 мл) добавляли по каплям  $\text{POCl}_3$  (689 мг, 4,50 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям к раствору 5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида (400 мг, 2,25 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали

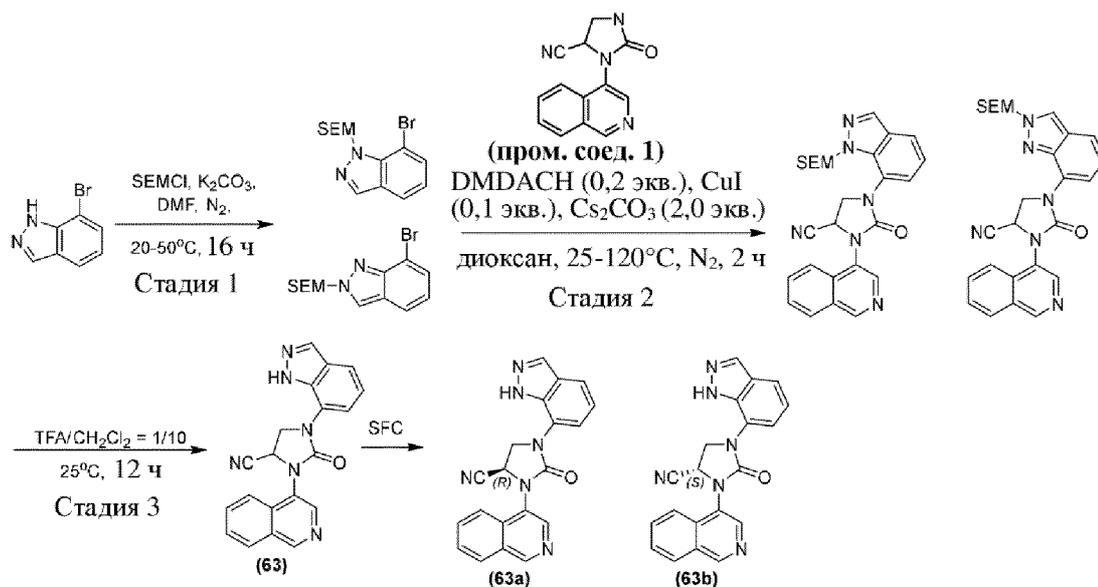
при 70°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл), промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/THF=5/1) с получением 4-хлор-5-метил-2-(трифторметил)пиримидина. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,40 (s, 1H), 4,11 (s, 3H).

Стадия 4. Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**62**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-хлор-5-метил-2-(трифторметил)пиримидина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/THF=4/1~3/1). С применением хирального разделения рацемата с помощью колонки для SFC DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); IPA (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 50%, 8 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**62a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,81 мин, M+1 (399,1); SFC (способ 25): t<sub>R</sub>=1,18 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,3 Гц, 2H), 8,15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 5,11 (dd, J=8,4, 2,9 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=10,6, 8,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=10,6, 2,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**62b**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,81 мин, M+1 (399,1); SFC (способ 25): t<sub>R</sub>=1,49 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,3 Гц, 2H), 8,15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 5,11 (dd, J=8,4, 2,9 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=10,6, 8,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=10,6, 2,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H).

**Пример 63.** Синтез 1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**63**), (R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**63a**) и (S)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**63b**)



Стадия 1. К смеси 7-бром-1H-индазола (3,0 г, 15,23 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 г, 22,84 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (60 мл) добавляли SEMCl (3,1 г, 18,27 ммоль, 1,2 экв.) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=10~15%) с получением смеси 7-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола и 7-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола. **LCMS (способ 15):** t<sub>R</sub>=0,97 мин, M+1 (329,1).

Стадия 2. Смесь гас-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-ил)имидазолидин-4-карбонитрила и гас-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-7-ил)имидазолидин-4-карбонитрила синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением смеси 7-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола и 7-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола вместо 4-трифторметилдобензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением MPLC (петролейный эфир/EtOAc=50~70%). **LCMS (способ 15):** t<sub>R</sub>=0,84 мин, M+1 (485,2).

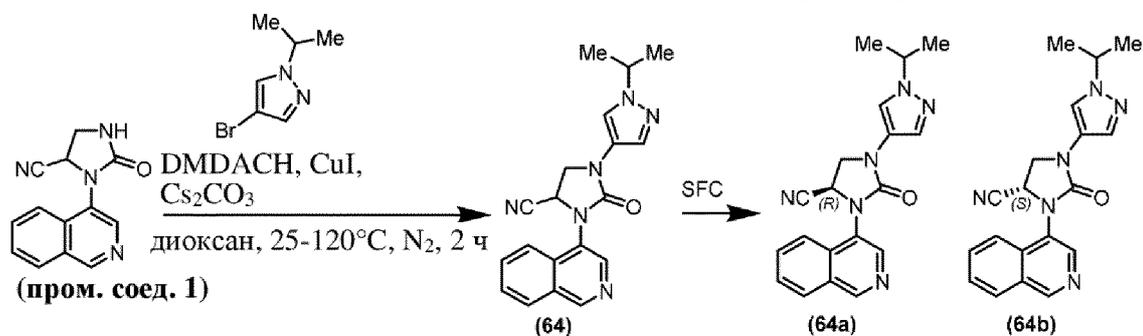
Стадия 3. Смесь гас-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-ил)имидазолидин-4-карбонитрила и гас-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-7-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (500 мг, 0,41 ммоль) в TFA и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 мл, 1/10) перемешивали при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. С применением ахиральной очистки неочищенного продукта посредством препаративной HPLC (прибор: система Gilson 281 для полупрепаративной HPLC, подвижная фаза: А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: ACN, колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм, расход: 25 мл/мин, длина волны для

наблюдения: 220 и 254 нм) получали рацемический 1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**63**). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: Chiralcel OD-3, 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% IPAm, объем/объем); градиент: В%=50%, изократический режим элюирования; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 125 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**63a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=1,93 мин, M+1 (355,1); SFC (способ 31): t<sub>R</sub>=0,64 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 7,97 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,26 (br dd, J=9,0, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=9,7, 9,0 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,7, 4,9 Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**63b**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=1,93 мин, M+1 (355,1), SFC (способ 31): t<sub>R</sub>=1,79 мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,37 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 2H), 7,97 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,26 (br dd, J=9,0, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=9,7, 9,0 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,7, 4,9 Гц, 1H).

**Пример 64.** Синтез 1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**64**), (R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**64a**) и (S)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**64b**)



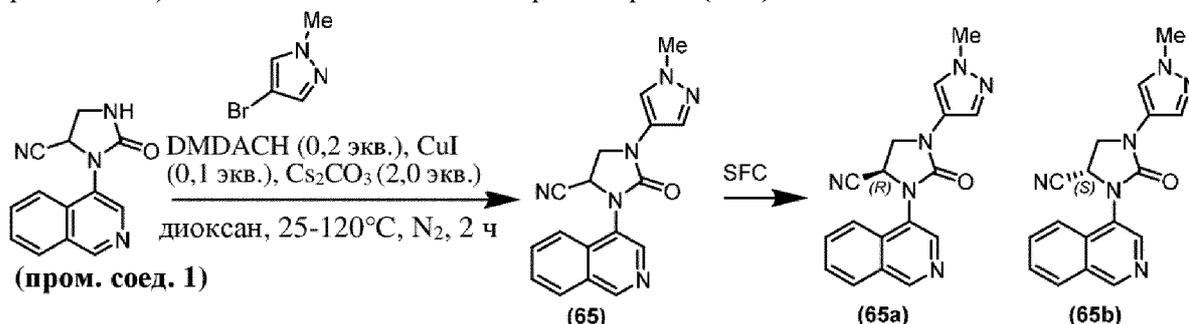
Рацемат 1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**64**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-1-изопропил-1H-пиразола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,39 мин, M+1 (347,2); SFC (способ 1): пик 1: R<sub>t</sub>=1,29 мин, пик 2: R<sub>t</sub>=1,40 мин; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,67 (dd, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 4,49 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,29 (dd, J=4,4, 9,7 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 6H).

С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: REGIS(S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O IPA; V% 35-35%, 20 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**64a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,38 мин, M+1 (347,2); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,30 мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (dt, J= 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,67 (dd, J= 9,2, 4,4 Гц, 1H), 4,49 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,29 (dd, J=4,4, 9,7 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**64b**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,38 мин, M+1 (347,2); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,40 мин, 99,3%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (dt, J= 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,67 (dd, J= 9,2, 4,4 Гц, 1H), 4,49 (hept, J=6,6 Гц, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,29 (dd, J=4,4, 9,7 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 6H).

**Пример 65.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**65**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**65a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**65b**)



Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**65**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-1-метил-1H-пиразола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], V%: 1-40%, 8 мин). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,14 мин, M+1 (319,1); SFC (способ 15): пик 1: R<sub>t</sub>=1,61 мин, пик 2: R<sub>t</sub>=2,22 мин; <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,33 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,12 (dd, J= 9,2, 4,8 Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,26 (dd, J= 9,4, 4,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

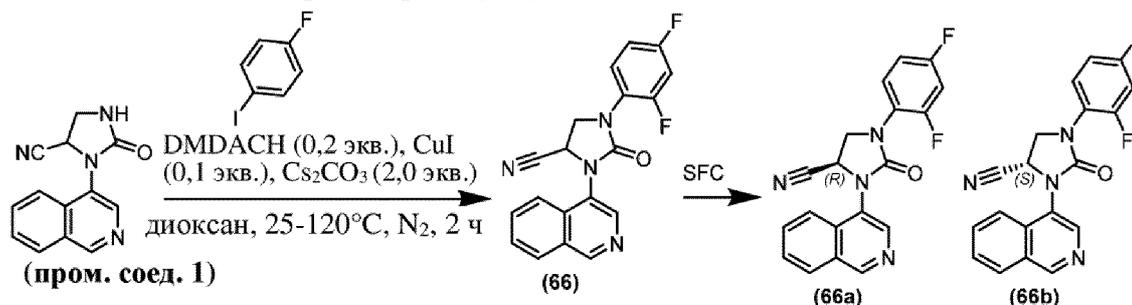
Посредством хирального разделения рацемата с применением SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); градиент: V%=50%, изократический режим элюирования; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали

2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**65a**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,64$  мин, M+1 (319,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,61$  мин, 100,0%;  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,12 (dd,  $J=9,2, 4,8$  Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J=9,4, 4,8$  Гц, 1H), 3,92 (s, 3H)

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**65b**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,64$  мин, M+1 (319,1); SFC (способ 15):  $t_R=2,25$  мин, 99,7%;  $^1\text{H ЯМР}$  (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,12 (dd,  $J=9,2, 4,8$  Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J=9,4, 4,8$  Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

**Пример 66.** Синтез 1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**66**), (R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**66a**) и (S)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**66b**)



Рацемический 1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**66**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2,4-дифтор-1-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC ((колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 20-60%, 8 мин). LCMS (способ 31):  $t_R=2,62$  мин, M+1 (351,1); SFC (способ 21): пик 1:  $R_t=1,69$  мин, пик 2:  $R_t=2,10$  мин;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85 (td,  $J=7,7,1,1$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,52 (dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H).

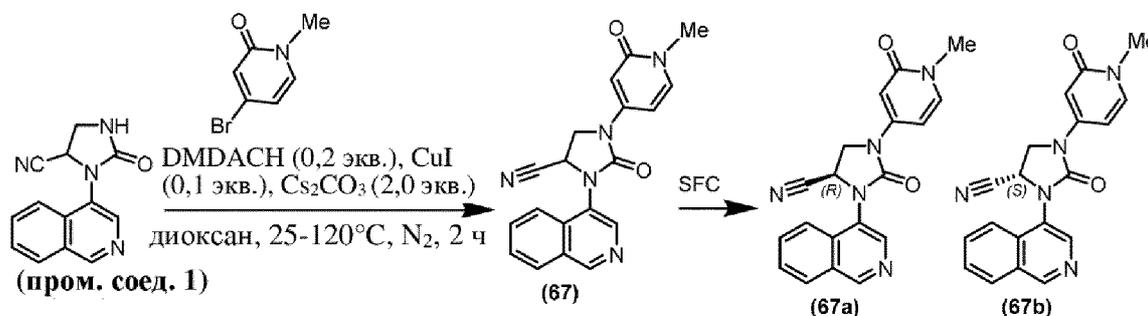
Посредством хиральной очистки рацемата с применением SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A для CO<sub>2</sub> и B для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: B%=50%, изократический режим элюирования; расход: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**66a**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,07$  мин, M+1 (351,1); SFC (способ 21):  $t_R=1,70$  мин, 99,8%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,71

(s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85 (td,  $J=7,7,1,1$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,52 (dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**66b**). LCMS (способ 1):  $t_R=2,02$  мин, M+1 (351,1); SFC (способ 21):  $t_R=2,12$  мин, 99,9%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85 (td,  $J=7,7,1,1$  Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,0, 4,5$  Гц, 1H), 4,52 (dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H).

**Пример 67.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**67**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**67a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**67b**) (KNA551 DAM569, без проверки для определения рацематов)



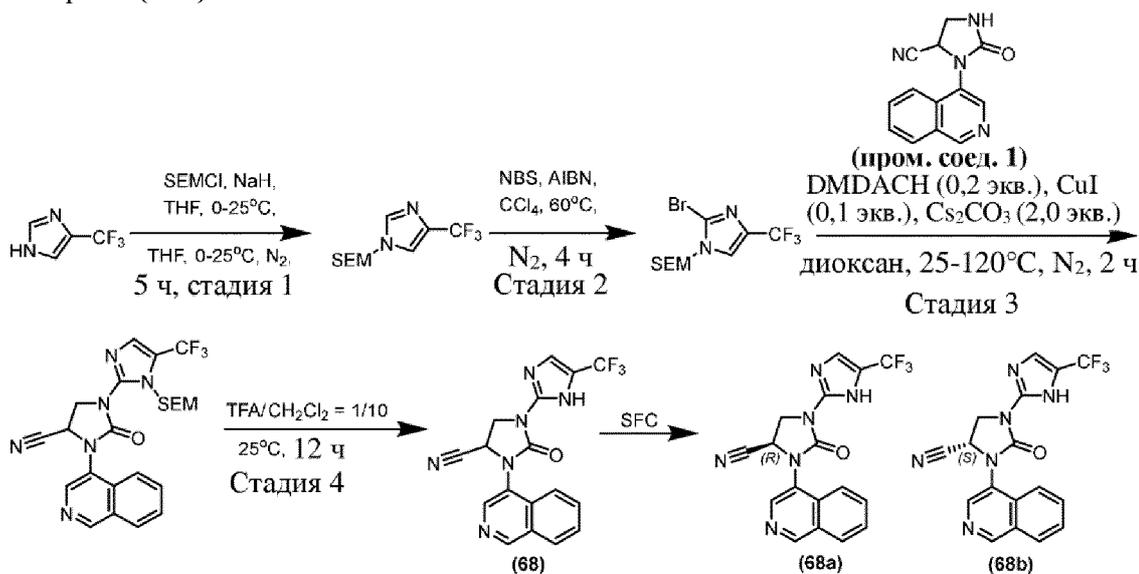
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**67**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли посредством MPLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1). Посредством хирального разделения рацемата с применением SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH: 50-50%, 7 мин) получали 2 пика, при этом соединения, соответствующие этим пикам, независимо повторно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: вода (FA) - ACN: 1-35%, 8 мин) и хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: Neu - EtOH: 50-50%, 15 мин).

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**67a**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,64$  мин, M+1 (346,1); SFC (способ 32):  $t_R=1,66$  мин, 100%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10-8,19 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,40 (dd,  $J=7,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,02 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 5,10 (dd,  $J=9,2, 4,44$  Гц, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J=10,1, 4,4$  Гц, 1H), 3,56 (s, 3H)

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**67b**). LCMS (способ 1):

$t_R=1,63$  мин,  $M+1$  (346,1); **SFC (способ 32)**:  $t_R=2,08$  мин, 95,7%;  **$^1H$  ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,37$  (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,10-8,19 (m, 1 H), 7,82-7,90 (m, 2 H), 7,70-7,79 (m, 1 H), 7,40 (dd,  $J=7,7, 2,6$  Гц, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,02 (d,  $J=2,5$  Гц, 1 H), 5,10 (dd,  $J=9,2, 4,44$  Гц, 1 H), 4,41-4,49 (m, 1 H), 4,30 (dd,  $J=10,1, 4,4$  Гц, 1 H), 3,56 (s, 3 H).

**Пример 68.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**68**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**68a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**68b**)



Стадия 1. Смесь NaH (647 мг, 16,17 ммоль, 1,1 экв.) в THF (40 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли по каплям раствор 4-(трифторметил)-1H-имидазола (2,0 г, 14,70 ммоль, 1,0 экв.) в THF (9 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч и добавляли SEMCl (3,2 г, 19,11 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (петролейный эфир/этилацетат=от 100/0 до 0/100) с получением 4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола.  **$^1H$  ЯМР**: (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=7,64$  (s, 1H), 7,39 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,01 - -0,01 (m, 9H).

Стадия 2. К раствору 4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола (2,9 г, 10,89 ммоль, 1,0 экв.) в CCl<sub>4</sub> (60 мл) добавляли NBS (2,5 г, 14,16 ммоль, 1,3 экв.) и AIBN (358 мг, 2,18 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством MPLC (петролейный эфир/этилацетат=от 100/0 до 0/100) с получением 2-бром-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =7,45 (d,  $J$ =1,1 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 2H), 0,03-0,00 (m, 9H).

Стадия 3. Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN] B%: 50-90%, 20 мин]).

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,13 (d,  $J$ =8,2 Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 5,10 (dd,  $J$ = 8,7,3,5 Гц, 1H), 4,83 (t,  $J$ =9,4 Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J$ = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 3,69-3,57 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

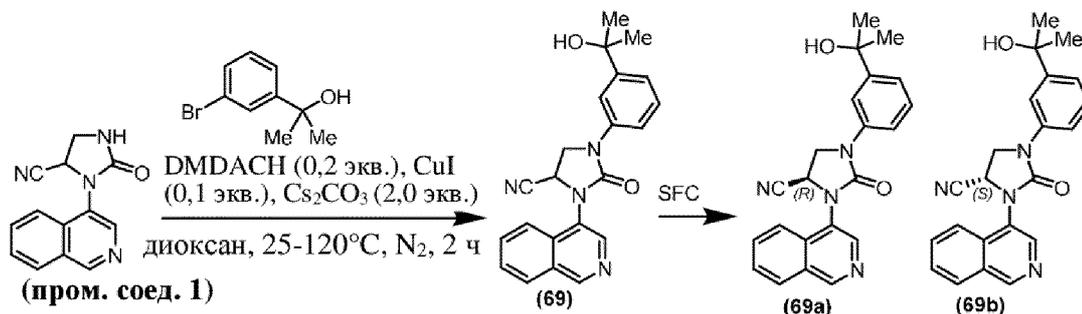
Стадия 4. Смесь рас-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (100 мг, 198,98 мкмоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA=10/1 (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением рацемата 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**68**). С применением разделения рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**75**) посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 40-40%, 20 мин]) получали два пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**68a**). **LCMS (способ 2):**  $t_R$ =2,66 мин, M+1 (373,0); **SFC (способ 25):**  $t_R$ =1,19 мин, 100%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12,20 (br s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H), 8,20 (d,  $J$ =8,5 Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,69 (dd,  $J$ =4,7, 9,6 Гц, 1H), 4,62 (dd,  $J$ =10,1, 9,6 Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J$ =4,7, 10,1 Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**68b**). **LCMS (способ 2):**  $t_R$ =2,57 мин, M+1 (373,1); **SFC (способ 25):**  $t_R$ =1,41 мин, 100,0%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12,20 (br s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H), 8,20 (d,  $J$ =8,5 Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,69 (dd,  $J$ =4,7, 9,6 Гц, 1H), 4,62 (dd,  $J$ =10,1, 9,6 Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J$ =4,7, 10,1 Гц, 1H).

**Пример 69.** Синтез 1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**69**), (R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-

(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(69a)** и (S)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(69b)**

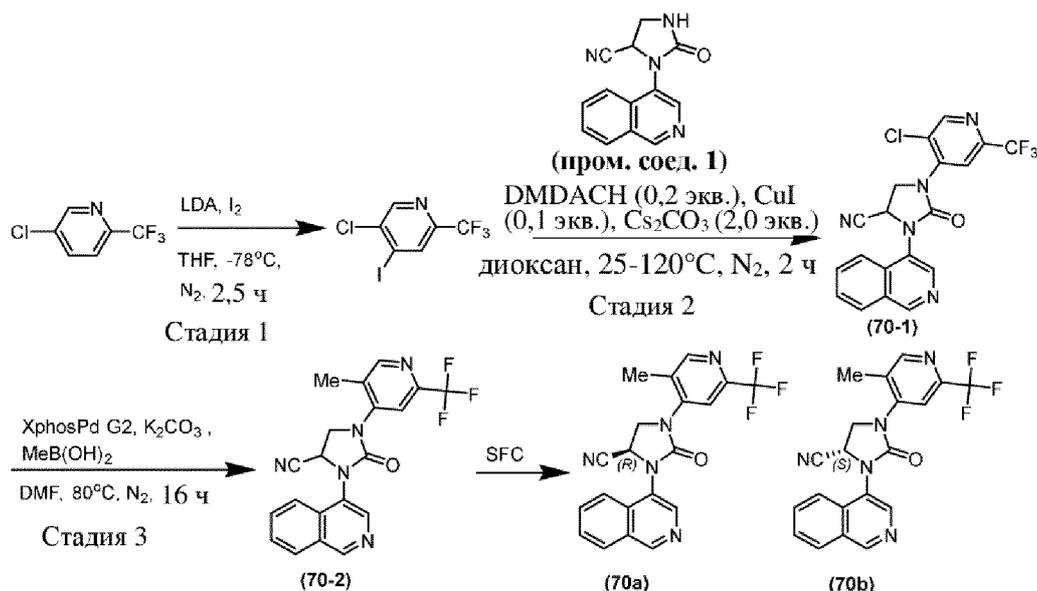


Рацемический 1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(69)** синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-(3-бромфенил)пропан-2-ола вместо 4-трифторметилдобензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 20-40%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O MeOH; B% 55-55%, 10 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(69a)**. LCMS (способ 1):  $t_R=2,50$  мин, M+1 (373,2); SFC (способ 23):  $t_R=1,58$  мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,23 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,66 (br dd,  $J=4,6, 9,1$  Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,45 (br dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H), 1,44 (s, 6H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(69b)**. LCMS (способ 1):  $t_R=2,50$  мин, M+1 (373,2); SFC (способ 23):  $t_R=1,81$  мин, 98,7%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,23 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,66 (br dd,  $J=4,6, 9,1$  Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,45 (br dd,  $J=4,6, 9,6$  Гц, 1H), 1,44 (s, 6H).

**Пример 70.** Синтез 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(70-1)**, 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(70-2)**, (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(70a)** и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(70b)**



Стадия 1. К смеси 5-хлор-2-(трифторметил)пиридина (2,0 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли по каплям LDA (5,5 мл, 11,01 ммоль, 1,0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . К смеси добавляли раствор  $\text{I}_2$  (3,0 г, 11,82 ммоль, 1,1 экв.) в THF (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир) с получением 5-хлор-4-йод-2-(трифторметил)пиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=8,64$  (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Стадия 2. Рацемический 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**70-1**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-хлор-4-йод-2-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**70-1**) осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/1 до 1/2). LCMS (способ 31):  $t_{\text{R}}=2,28$  мин, M+1 (418,2);  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 1H), 5,15 (dd,  $J=4,1, 8,5$  Гц, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H).

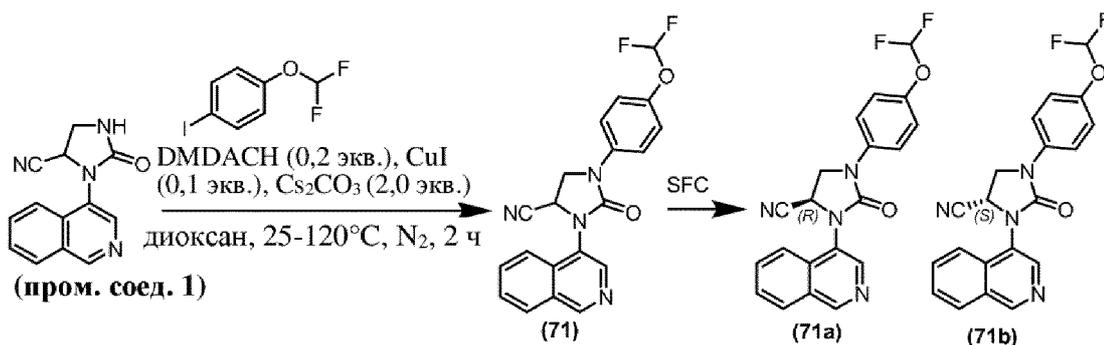
Стадия 3. Смесь 1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**70-1**) (200 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (200 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.), MeB(OH)<sub>2</sub> (86 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) и Xphos Pd G2 (20 мг, катализатор) в DMF (4 мл) перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/2 до 1/3) и затем посредством препаративной HPLC (колонок: Chiralcel OJ-3, 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 20-60%, 8 мин) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила, **(70-2)** который разделяли посредством хиральной SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA); B - ACN] B%: 5-30%, 20 мин]) с получением двух пиков.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(70a)**. LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,16 мин, M+1 (398,1); SFC (способ 2): t<sub>R</sub>=1,01 мин, 99,3%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 5,74 (dd, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(70b)**. LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,16 мин, M+1 (398,1); SFC (способ 2): t<sub>R</sub>=1,19 мин, 99,5%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 5,74 (dd, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=9,4, 8,8 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

**Пример 71.** Синтез 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(71)**, (R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(71a)** и (S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(71b)**



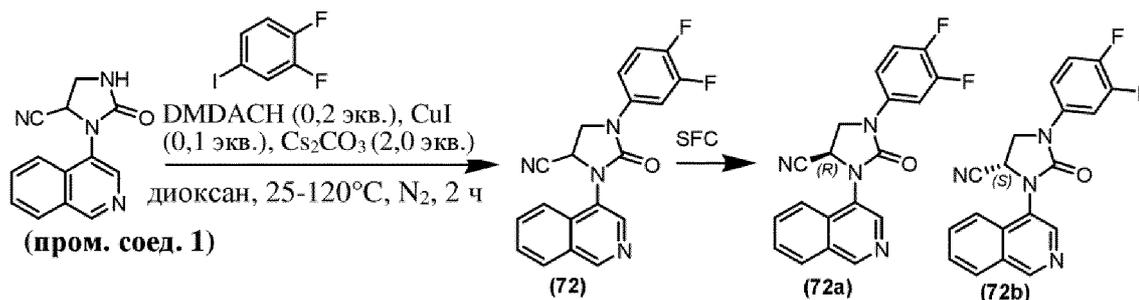
Рацемический 1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(71)** синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-(дифторметокси)-4-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/EtOAc=100~35%). С применением хиральной очистки рацемата посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, B%: 35-35%, 15

мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**71a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,26$  мин,  $M+1$  (381,1); **SFC (способ 33):**  $t_R=3,64$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,82 (td,  $J=7,7,1,1$  Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,71-6,31 (m, 1H), 5,09 (dd,  $J=9,1,4,6$  Гц, 1H), 4,50 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,36 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H)

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**71b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,26$  мин,  $M+1$  (381,1); **SFC (способ 33):**  $t_R=4,08$  мин, 99,5%;  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,82 (td,  $J=7,7,1,1$  Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,71-6,31 (m, 1H), 5,09 (dd,  $J=9,1,4,6$  Гц, 1H), 4,50 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,36 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H).

**Пример 72.** Синтез 1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**72**), (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**72a**) и (S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**72b**)

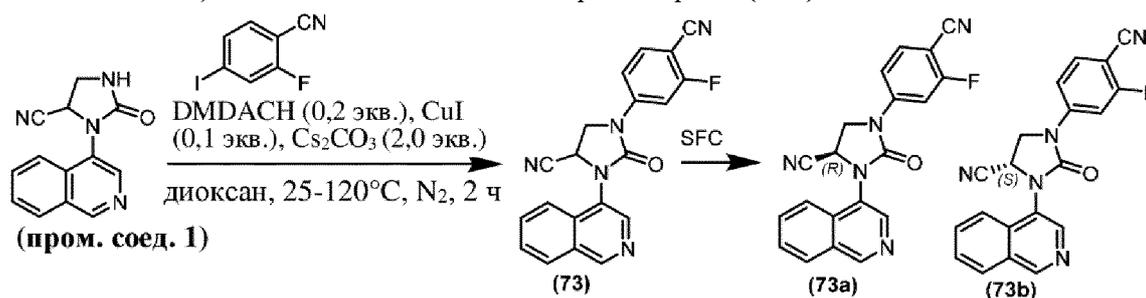


Рацемический 1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**72**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1,2-дифтор-4-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением МЛРС (петролейный эфир/этилацетат=1/0 ~ 0/1). **LCMS (способ 15):**  $t_R=0,65$  мин,  $M+1$  (351,1);  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,65 (ddd,  $J=12,4, 6,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,2, 4,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=9,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,34 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; V% 38-38%, 6 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**72a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,77$  мин,  $M+1$  (351,2); **SFC (способ 1):**  $t_R=1,37$  мин, 99,7%;  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,65 (ddd,  $J=12,4, 6,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,2, 4,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=9,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,34 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**72b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,77$  мин, M+1 (351,2); SFC (способ 1):  $t_R=1,46$  мин, 98,8%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,65 (ddd,  $J=12,4, 6,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,2, 4,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=9,6, 9,2$  Гц, 1H), 4,34 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H).

**Пример 73.** Синтез 1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**73**), (R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**73a**) и (S)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**73b**)



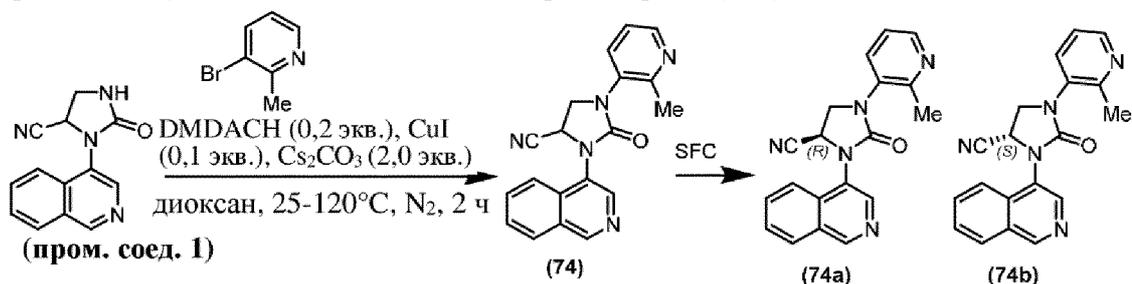
Рацемический 1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**73**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-фтор-4-йодбензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 25-55%, 8 мин]. С применением хиральной очистки рацемата посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: A для CO<sub>2</sub> и B для 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; градиент: B%=45%, изократический режим элюирования; расход: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**73a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,70$  мин, M+1 (358,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,53$  мин, 99,1%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J=8,6, 7,3$  Гц, 1H), 7,41 (dd,  $J=8,8, 2,1$  Гц, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,3, 4,4$  Гц, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,43 (dd,  $J=4,4, 9,8$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**73b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,70$  мин, M+1 (358,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,78$  мин, 97,5%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J=8,6, 7,3$  Гц, 1H), 7,41 (dd,  $J=8,8, 2,1$  Гц, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,3, 4,4$  Гц, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,43 (dd,  $J=4,4, 9,8$  Гц, 1H).

**Пример 74.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**74**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**74a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**74b**)

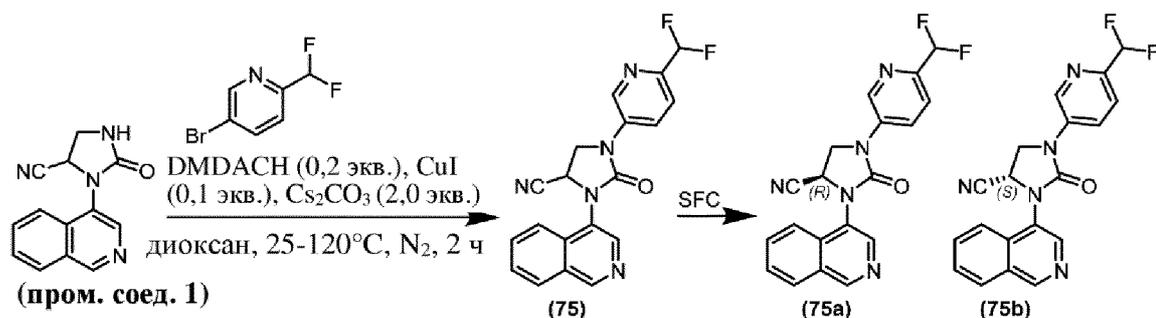


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**74**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-бром-2-метилпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC ((DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**74a**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,36$  мин, M+1 (330,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,53$  мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  ppm 9,35 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,56 (dd,  $J=4,8$ , 1,4 Гц, 1 H) 8,13 (d,  $J=8,2$  Гц, 1 H) 7,90-8,01 (m, 1 H) 7,86 (td,  $J=7,7$ , 1,1 Гц, 1 H) 7,66-7,77 (m, 2 H) 7,27-7,31 (m, 1 H) 5,11 (dd,  $J=8,5$ , 3,9 Гц, 1 H) 4,42 (dd,  $J=9,5$ , 8,5 Гц, 1 H) 4,25 (dd,  $J=9,5$ , 3,9 Гц, 1 H) 2,71 (s, 3 H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**74b**). LCMS (способ 1):  $t_R=1,35$  мин, M+1 (330,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,73$  мин, 99,3%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  ppm 9,35 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 8,56 (dd,  $J=4,8$ , 1,4 Гц, 1 H) 8,13 (d,  $J=8,2$  Гц, 1 H) 7,90-8,01 (m, 1 H) 7,86 (td,  $J=7,7$ , 1,1 Гц, 1 H) 7,66-7,77 (m, 2 H) 7,27-7,31 (m, 1 H) 5,11 (dd,  $J=8,5$ , 3,9 Гц, 1 H) 4,42 (dd,  $J=9,5$ , 8,5 Гц, 1 H) 4,25 (dd,  $J=9,5$ , 3,9 Гц, 1 H) 2,71 (s, 3 H).

**Пример 75.** Синтез 1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**75**), (R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**75a**) и (S)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**75b**)

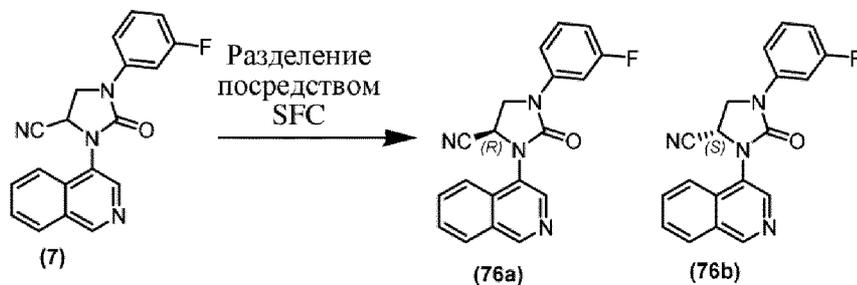


Рацемический 1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**75**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-(дифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%). Посредством хирального разделения рацемата с применением SFC ((DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**75a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,05 мин, M+1 (366,0); SFC (способ 34): t<sub>R</sub>=3,24 мин, 99,8%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,38 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 6,82-6,51 (m, 1H), 5,18 (dd, J=9,1, 4,5 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=9,7, 9,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=9,7, 4,4 Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**75b**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,06 мин, M+1 (366,0); SFC (способ 34): t<sub>R</sub>=3,73 мин, 99,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,38 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 6,82-6,51 (m, 1H), 5,18 (dd, J=9,1, 4,5 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=9,7, 9,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=9,7, 4,4 Гц, 1H).

**Пример 76.** Синтез (R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**76a**) и (S)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**76b**)

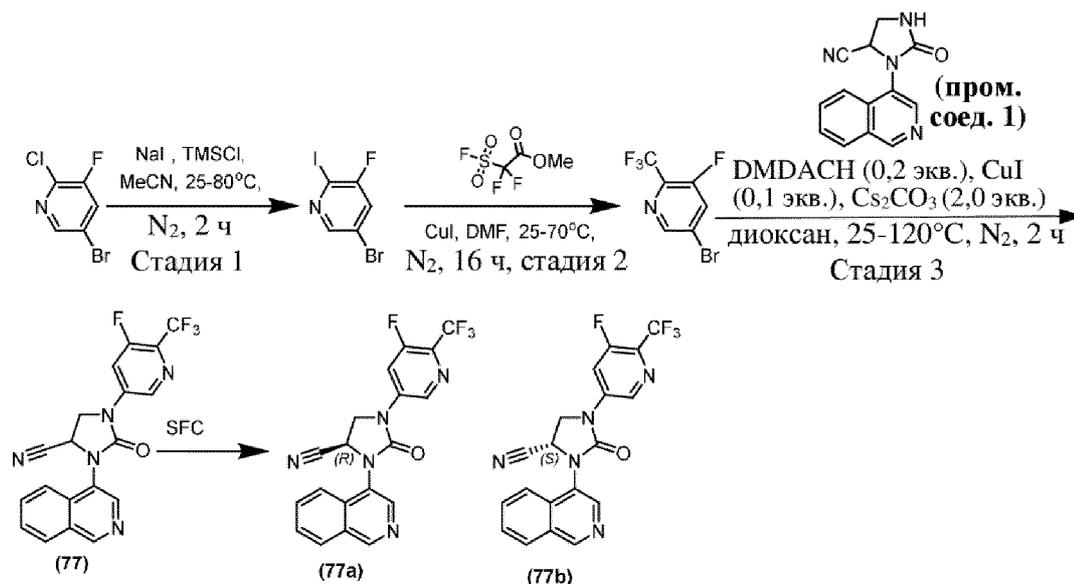


С применением хирального разделения рацемического 1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**7**) посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; В% 42-42%, 8 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**76a**). LCMS (способ 3):  $t_R=2,83$  мин, M+1 (333,1); SFC (способ 35):  $t_R=3,95$  мин, 99,8%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,83 (td,  $J=7,6, 1,1$  Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,50 (dt,  $J=11,2, 2,3$  Гц, 1H), 7,39 (td,  $J=8,3, 6,5$  Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,11 (dd,  $J=9,3, 4,6$  Гц, 1H), 4,51 (dd,  $J=9,7, 9,3$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=9,7, 4,7$  Гц, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**76b**). LCMS (способ 3):  $t_R=2,83$  мин, M+1 (333,1); SFC (способ 35):  $t_R=4,69$  мин, 100,0%;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,83 (td,  $J=7,6, 1,1$  Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,50 (dt,  $J=11,2, 2,3$  Гц, 1H), 7,39 (td,  $J=8,3, 6,5$  Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,11 (dd,  $J=9,3, 4,6$  Гц, 1H), 4,51 (dd,  $J=9,7, 9,3$  Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=9,7, 4,7$  Гц, 1H).

**Пример 77.** Синтез 1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**77**), (R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**77a**) и (S)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**77b**)



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина (5,0 г, 23,76 ммоль, 1,0 экв.) и TMSCl (2,6 г, 23,76 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (50 мл) добавляли NaI (10,7 г, 71,28 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/0 до 50/1) с получением 5-бром-3-фтор-2-йодпиридина. LCMS (способ 2):  $t_R=0,74$  мин, M+1 (303,9).

Стадия 2. К раствору 5-бром-3-фтор-2-йодпиридина (500 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) и

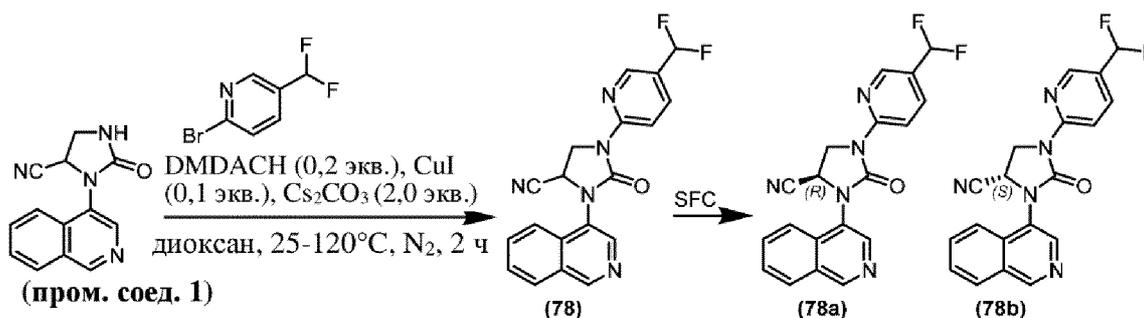
метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (2,2 г, 11,59 ммоль, 7,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли CuI (2,2 г, 11,59 ммоль, 7,0 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина. **LCMS (способ 26):** t<sub>R</sub>=1,65 мин, M+1 (246,1).

Стадия 3. Рацемический 1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**77**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; B - ACN], B%: 30-50%, 8 мин)]. С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, B%: 40-40%, 10 мин) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**77a**). **LCMS (способ 1):** t<sub>R</sub>=2,41 мин, M+1 (402,0); **SFC (способ 18):** t<sub>R</sub>=2,36 мин, 99,9%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36-8,24 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 5,79 (dd, J=9,4, 5,0 Гц, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H)

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**77b**). **LCMS (способ 1):** t<sub>R</sub>=2,41 мин, M+1 (402,0); **SFC (способ 18):** t<sub>R</sub>=2,621 мин, 97,8%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36-8,24 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 5,79 (dd, J=9,4, 5,0 Гц, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H)

**Пример 78.** Синтез 1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**78**), (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**78a**) и (S)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**78b**)



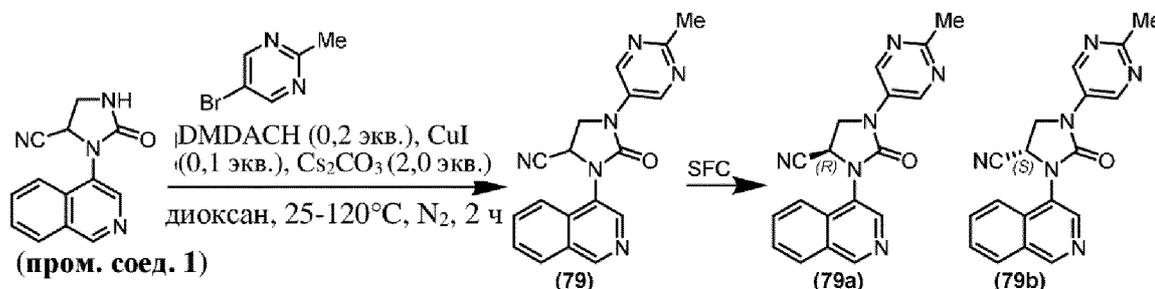
Рацемический 1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**78**) синтезировали способом, аналогичным

применяемому в примере 4, с применением 2-бром-5-(дифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 100/0 до 10/90). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; В%: 50-50%, 12 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**78a**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,74 мин, M+1 (366,2); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,44 мин, 99,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 6,87 (t, J=55,5 Гц, 1H), 5,52 (dd, J=4,6, 9,5 Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**78b**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=2,74 мин, M+1 (366,1); SFC (способ 1): t<sub>R</sub>=1,68 мин, 99,7%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 6,87 (t, J=55,5 Гц, 1H), 5,52 (dd, J=4,6, 9,5 Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H).

**Пример 79.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**79**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**79a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**79b**)

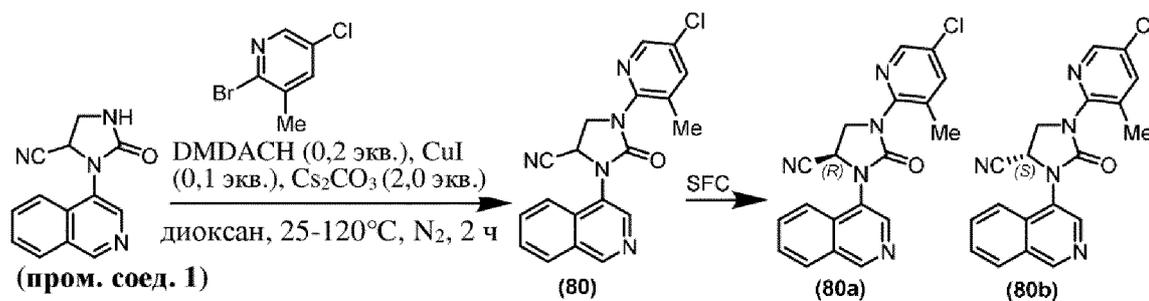


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**79**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-метилпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 5-35%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=25%) получали 2 пика. Соединение, соответствующее пику 1, затем повторно очищали с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - ACN], В%: 10-30%, 8 мин).

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**79a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,12$  мин, M+1 (331,2); **SFC (способ 30):**  $t_R=1,14$  мин, 99,2%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 5,75 (dd, J=9,3, 4,9 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 2,61 (s, 3H)

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**79b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,13$  мин, M+1 (331,1); **SFC (способ 30):**  $t_R=1,20$  мин, 97,4%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 5,75 (dd, J=9,3, 4,9 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 2,61 (s, 3H).

**Пример 80.** Синтез 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**80**), (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**80a**) и (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**80b**)



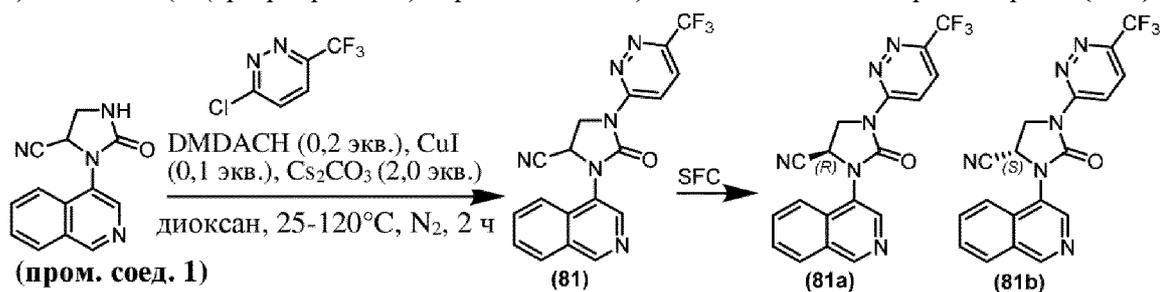
1-(5-Хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**80**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-5-хлор-3-метилпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; V%: 5-35%, 8 мин). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,19$  мин, M+1 (364,0); **SFC (способ 15):** пик 1:  $R_t=1,62$  мин, пик 2:  $R_t=1,83$  мин; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,65 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=8,5, 3,5 Гц, 1H), 4,86 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: V%=25%) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**80a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,18$  мин, M+1 (364,1); **SFC (способ 15):**  $t_R=1,58$  мин, 100,0%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,65 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=8,5, 3,5 Гц, 1H), 4,86 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**80b**). **LCMS (способ 1)**:  $t_R=2,18$  мин, M+1 (364,1); **SFC (способ 15)**:  $t_R=1,79$  мин, 97,7%;  **$^1H$  ЯМР**: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,65 (dd,  $J=2,4, 0,6$  Гц, 1H), 5,07 (dd,  $J=8,5, 3,5$  Гц, 1H), 4,86 (dd,  $J=10,2, 8,5$  Гц, 1H), 4,33 (dd,  $J=10,1, 3,5$  Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

**Пример 81.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**81**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**81a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**81b**)



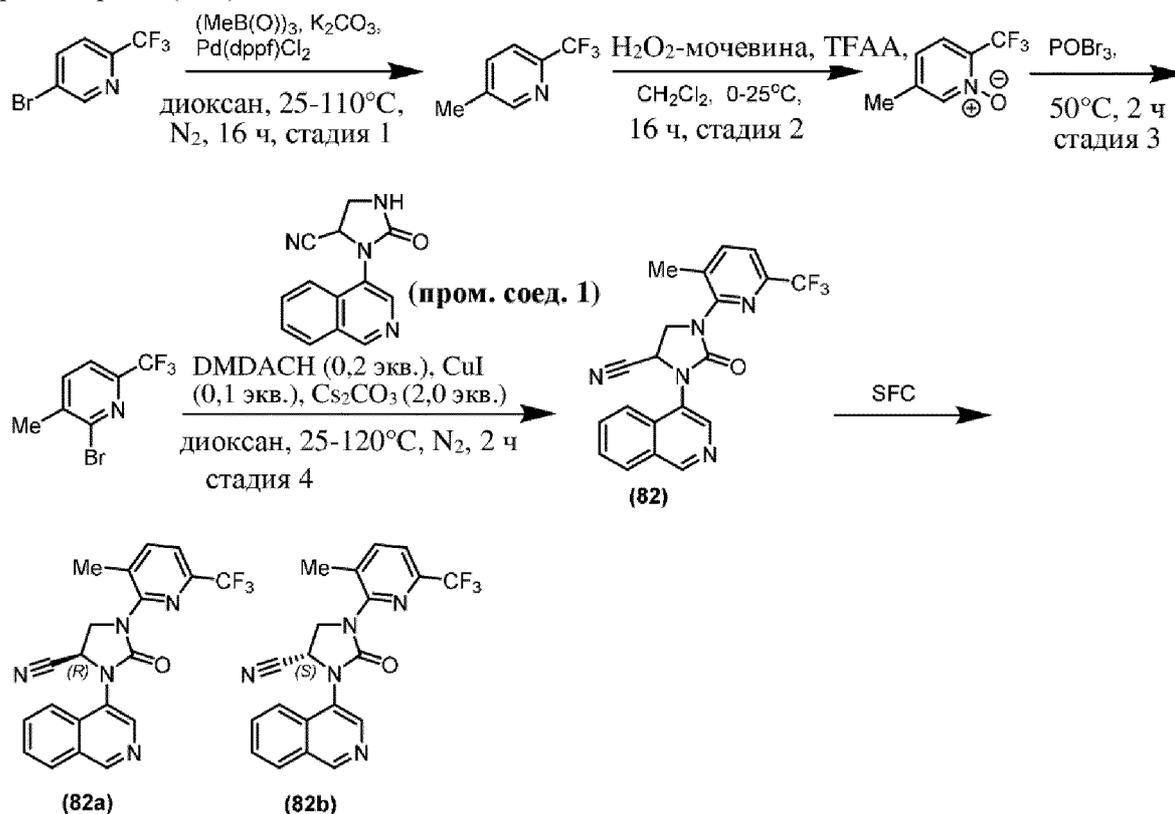
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**81**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/90 до 90/1, 40 мл/мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA], В%: 50-50%, 11 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**81a**). **LCMS (способ 1)**:  $t_R=2,31$  мин, M+1 (385,0); **SFC (способ 18)**:  $t_R=2,47$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,47$  (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 5,75 (dd,  $J=9,7, 4,8$  Гц, 1H), 4,87 (dd  $J=11,1, 9,7$ , Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=11,1, 4,9$ , Гц, 1H);

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**81b**). **LCMS (способ 1)**:  $t_R=2,30$  мин, M+1(385,0); **SFC (способ 18)**:  $t_R=3,14$  мин, 99,9%;  **$^1H$  ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,47$  (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 5,75 (dd,  $J=9,7, 4,8$  Гц, 1H), 4,87 (dd  $J=11,1, 9,7$ , Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=11,1, 4,9$ , Гц, 1H).

**Пример 82.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**82**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**82a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила (**82b**)



Стадия 1. К раствору 5-бром-2-(трифторметил)пиридина (5,0 г, 22,20 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (55 мл) добавляли триметилбороксим (6,6 г, 111,10 ммоль, 5,0 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21,0 г, 66,60 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,4 г, 2,20 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали н-гептаном (50 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 5-метил-2-(трифторметил)пиридина. **LCMS (способ 15):**  $t_{\text{R}}=0,65$  мин, M+1 (162,4).

Стадия 2. Раствор 5-метил-2-(трифторметил)пиридина (3,0 г, 18,6 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) охлаждали до 0°C. Затем к смеси добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$ -мочевину (3,5 г, 37,3 ммоль, 2,0 экв.) и TFAA (9,7 г, 46,6 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Затем раствор разбавляли дихлорметаном (50 мл) и подщелачивали путем осторожного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида, который применяли непосредственно на следующей стадии. **LCMS (способ 15):**  $t_{\text{R}}=0,44$  мин, M+1 (178,1).

Стадия 3. Раствор 5-метил-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида (500 мг, 3,10 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{POBr}_3$  (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Затем раствор экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

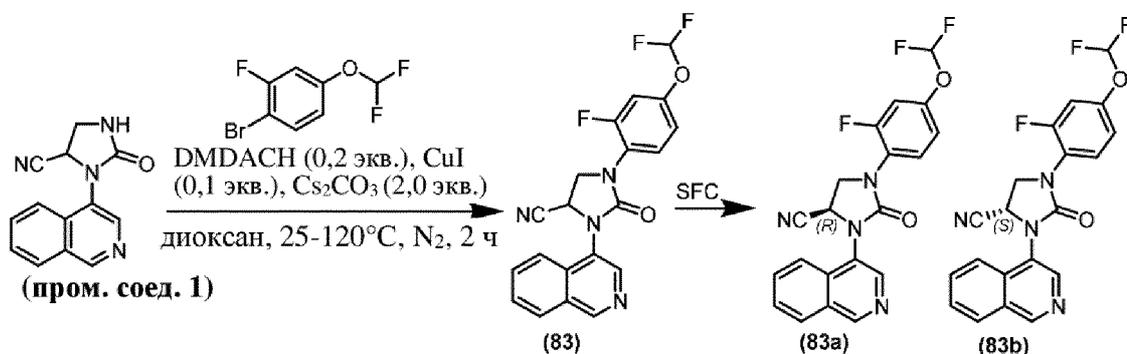
фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-3-метил-6-(трифторметил)пиридина, который применяли непосредственно на следующей стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=7,69$  (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,49 (s, 3H)

Стадия 4. Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**82**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-3-метил-6-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 3/2 до 4/1, 50 мл/мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH], V%: 38-38%, 5 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**82a**). LCMS (способ 2):  $t_R=3,05$  мин, M+1(398,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,16$  мин, 99,7%;  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,94 (td,  $J=7,7$ , 1,0 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 5,70 (dd,  $J=8,6$ , 3,2 Гц, 1H), 4,86 (dd,  $J=10,0$ , 8,6 Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=10,0$ , 3,3 Гц, 1H), 2,48 (br s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**82b**). LCMS (способ 2):  $t_R=3,05$  мин, M+1(398,1); SFC (способ 15):  $t_R=1,29$  мин, 98,7%;  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,94 (td,  $J=7,7$ , 1,0 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 5,70 (dd,  $J=8,6$ , 3,2 Гц, 1H), 4,86 (dd,  $J=10,0$ , 8,6 Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=10,0$ , 3,3 Гц, 1H), 2,48 (br s, 3H).

**Пример 83.** Синтез 1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**83**), (R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**83a**) и (S)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**83b**)



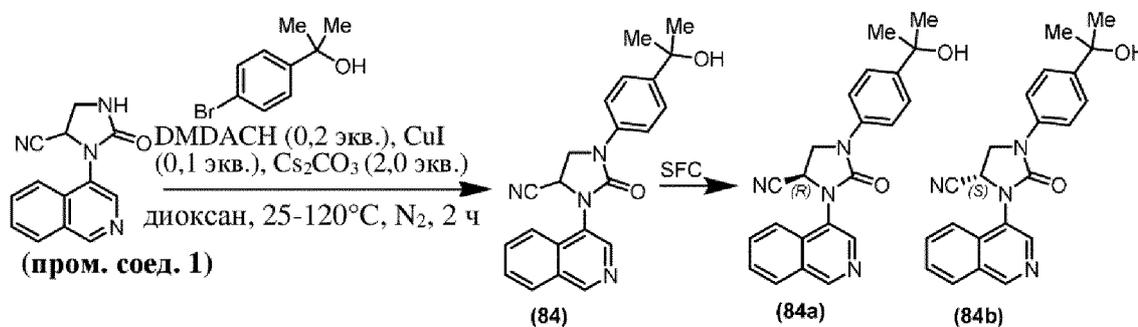
Рацемический 1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**83**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-бром-4-(дифторметокси)-2-фторбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с

применением MPLC (петролейный эфир/EtOAc=50~70%). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: Chiralpak AD-3, I.D. (50 мм x 4,6 мм, 3 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH (0,1% IPA); градиент: В%=50%, изократический режим элюирования; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 124 бар) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**83a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,22 мин, M+1 (399,1); SFC (способ 15): t<sub>R</sub>=1,44 мин, 100,0%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,34 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,64 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,54 (t, J=72,8 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 8,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=9,6, 4,5 Гц, 1H);

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**83b**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=2,22 мин, M+1 (399,1); SFC (способ 15): t<sub>R</sub>=1,59 мин, 98,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,34 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,64 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,54 (t, J=72,8 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 8,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=9,6, 4,5 Гц, 1H);

**Пример 84.** Синтез 1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**84**), (R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**84a**) и (S)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**84b**)



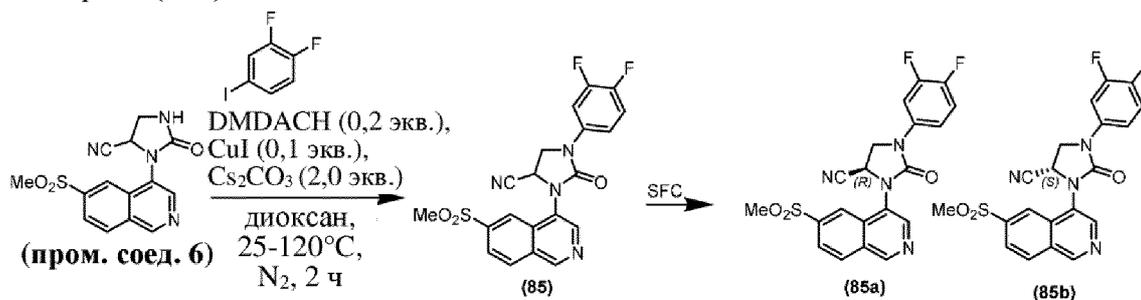
Рацемический 1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**84**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола вместо 4-трифторметилйодбензола. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [А - NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; В - ACN], В%: 20-40%, 8 мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O MeOH; В% 60-60%, 10 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**84a**). LCMS (способ 1): t<sub>R</sub>=3,50 мин, M+1 (373,2);

**SFC (способ 36):**  $t_R=1,72$  мин, 99,8%;  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,90 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J=9/0, 4,4$ , Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,57 (dd,  $J=9,9, 9,0$  Гц, 1H), 4,43 (dd,  $J=9,9, 4,6$  Гц, 1H), 1,43 (s, 6H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**84b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,46$  мин, M+1 (373,2); **SFC (способ 36):**  $t_R=1,99$  мин, 99,8%;  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,90 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J=9/0, 4,4$ , Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,57 (dd,  $J=9,9, 9,0$  Гц, 1H), 4,43 (dd,  $J=9,9, 4,6$  Гц, 1H), 1,43 (s, 6H).

**Пример 85.** Синтез 1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**85**), (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**85a**) и (S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**85b**)



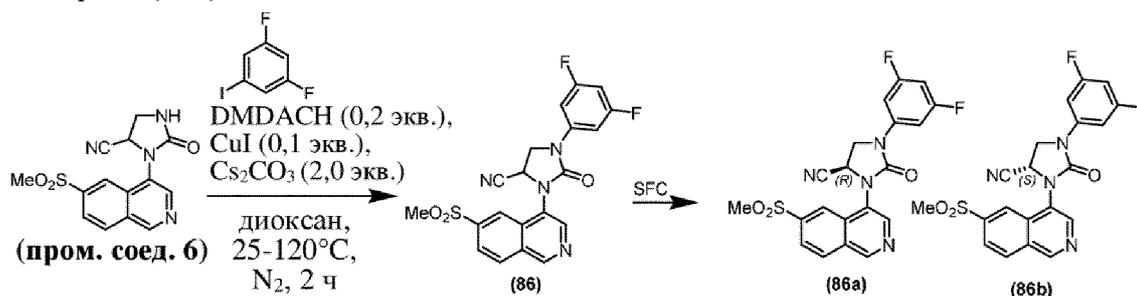
Рацемический 1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**85**) синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1,2-дифтор-4-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола и с применением 3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 6**) вместо 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**). Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% IPAm ACN; В% 32-32%, 14 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**85a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,63$  мин, M+1 (429,1); **SFC (способ 37):**  $t_R=0,00$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,50$  (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,18 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,62 (ddd,  $J=12,2, 6,9, 2,7$  Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 5,15 (dd,  $J=8,9, 4,8$  Гц, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J=9,6, 4,9$  Гц, 1H), 3,14 (s, 3H)

Пик 2 был определен как (S)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**85b**). **LCMS**

**(способ 31):**  $t_R=2,62$  мин,  $M+1$  (429,1); **SFC (способ 37):**  $t_R=1,09$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,50$  (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,18 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,62 (ddd,  $J=12,2, 6,9, 2,7$  Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 5,15 (dd,  $J=8,9, 4,8$  Гц, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J=9,6, 4,9$  Гц, 1H), 3,14 (s, 3H).

**Пример 86.** Синтез 1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(86)**, (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(86a)** и (S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(86b)**



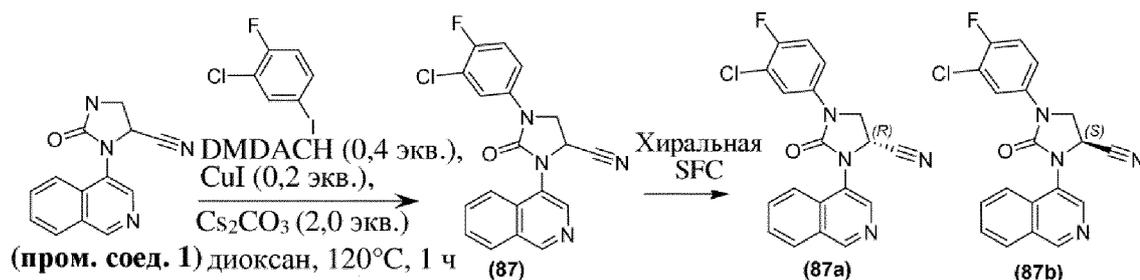
1-(3,5-Дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(86)** синтезировали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1,3-дифтор-5-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола и с применением 3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(проп. соед. 6)** вместо 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(проп. соед. 1)**. Ахиральную очистку рацемата осуществляли с применением колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: REGIS(S, S) WHELK-O (250 мм x 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  EtOH; В% 35-35%, 20 мин]) получали 2 пика.

Пик 1 был определен как (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(86a)**. **LCMS (способ 2):**  $t_R=0,90$  мин,  $M+1$  (429,2); **SFC (способ 15):**  $t_R=1,19$  мин, 99,5%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,50$  (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,1, 4,8$  Гц, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J=9,6, 4,9$  Гц, 1H), 3,15 (s, 3H).

Пик 2 был определен как (S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил **(86b)**. **LCMS (способ 2):**  $t_R=0,90$  мин,  $M+1$  (429,2); **SFC (способ 15):**  $t_R=1,43$  мин, 98,9%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,50$  (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,1, 4,8$  Гц, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,40 (dd,  $J=9,6, 4,9$  Гц, 1H), 3,15 (s, 3H).

**Пример 87.** Синтез 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила **(87)**, (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-

2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**87a**) и (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**87b**)



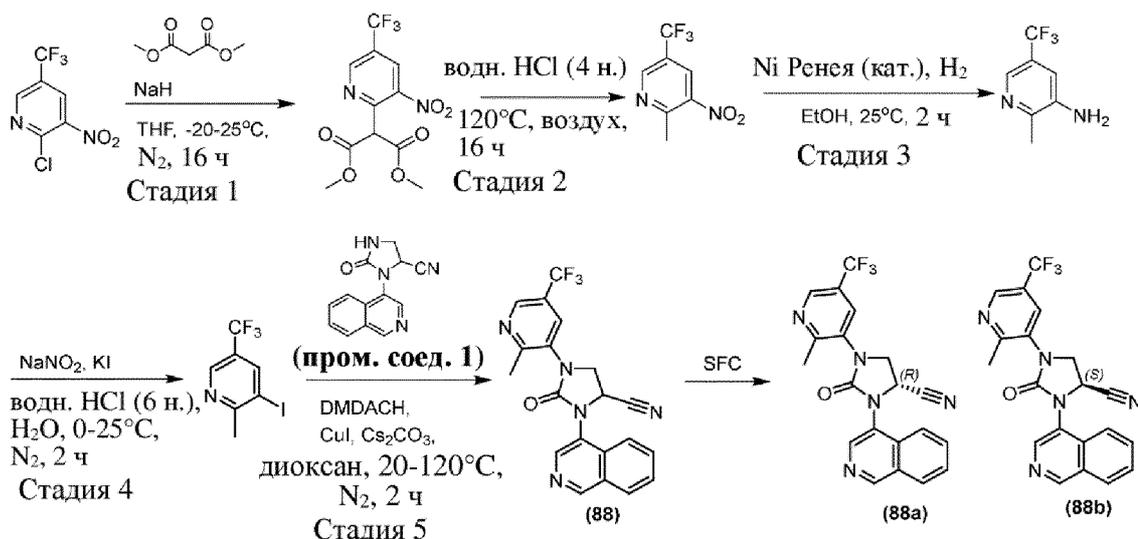
Рацемический 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**87**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-хлор-1-фтор-4-йодбензола (1,2 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - HCOOH/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 35-65%, 8 мин)]. LCMS (способ 31):  $t_R=2,88$  мин,  $[M+1]^+$  367,2. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,1, 4,9$  Гц, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H).

Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O IPA; B% 35-35%, 20 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**87a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,87$  мин,  $[M+1]^+$  367,2; SFC (способ 1):  $t_R=1,41$  мин, 99,9%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,2, 4,8$  Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**87b**). LCMS (способ 2):  $t_R=2,33$  мин; SFC (способ 1):  $t_R=1,53$  мин, 99,4%; <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,2, 4,8$  Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H).

**Пример 88.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**88**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**88a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**88b**)



Стадия 1. К смеси 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина (5,0 г, 22,13 ммоль, 1,0 экв.) и диметилмалоната (5,2 г, 39,83 ммоль, 1,8 экв.) в THF (50 мл) добавляли NaH (1,6 г, 39,83 ммоль, 1,8 экв.) при  $-20^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диметил-2-(3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)малоната. **LCMS (способ 35):**  $t_{\text{R}}=0,75$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  323,1

Стадия 2. Раствор диметил-2-(3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)малоната (10,0 г, в неочищенном виде) в водн. растворе HCl (4 н., 100 мл) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина. **LCMS (способ 10):**  $t_{\text{R}}=0,68$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  386,2.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=8,99$  (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=1,1$  Гц, 1 H) 2,96 (s, 3 H).

Стадия 3. К смеси 2-метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридина (4,2 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли Ni Ренея (10,0 г, катализатор) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина. **LCMS (способ 15):**  $t_{\text{R}}=0,31$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  177,1.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=8,19$  (s, 1 H) 7,09 (d,  $J=1,8$  Гц, 1 H) 3,86 (br s, 2 H) 2,47 (s, 3 H).

Стадия 4. К смеси 2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (3,8 г, 21,6 ммоль, 1,0 экв.) в водн. растворе HCl (6 н., 50 мл) добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (2,2 г, 32,4 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляли KI (7,2 г, 43,2 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь выливали в водн. раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл),

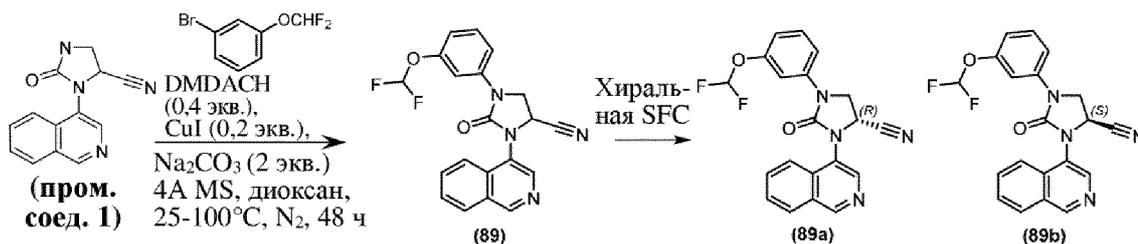
высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 1/0 до 3/1) с получением 3-йод-2-метил-5-(трифторметил)пиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$ =8,71 (s, 1 H) 8,27 (d,  $J$ =1,6 Гц, 1 H) 2,81 (s, 3 H).

Стадия 5. Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**88**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-йод-2-метил-5-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 1/0 до 1/2). Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонокка: REGIS(S, S) WHELK-O (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA; В% 15-15%, 12 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**88a**). LCMS (способ 31):  $t_R$ =2,61 мин,  $[\text{M}+1]^+$  398,2. SFC (способ 33):  $t_R$ =2,42 мин, 100,0%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$ =9,37 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,15 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1 H) 7,93 (s, 3 H) 7,76 (s, 1 H) 5,17 (dd,  $J$ =8,4, 3,7 Гц, 1 H) 4,55 -4,42 (m, 1 H) 4,33-4,21 (m, 1 H) 2,79 (s, 3 H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**88b**). LCMS (способ 31):  $t_R$ =2,60 мин,  $[\text{M}+1]^+$  398,2. SFC (способ 33):  $t_R$ =2,70 мин, 99,7%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$ =9,37 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,15 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1 H) 7,93 (s, 3 H) 7,76 (s, 1 H) 5,17 (dd,  $J$ =8,4, 3,7 Гц, 1 H) 4,55 -4,42 (m, 1 H) 4,33-4,21 (m, 1 H) 2,79 (s, 3 H).

**Пример 89.** Синтез 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**89**), (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**89a**) и (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**89b**)



Рацемический 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**89**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-бром-3-(дифторметокси)бензола (2,0 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонокка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; B - ACN], В%: 15-55%, 8 мин]). LCMS (способ 13):  $t_R$ =2,32 мин,  $[\text{M}+1]^+$  381,0.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =9,44 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,29 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H),

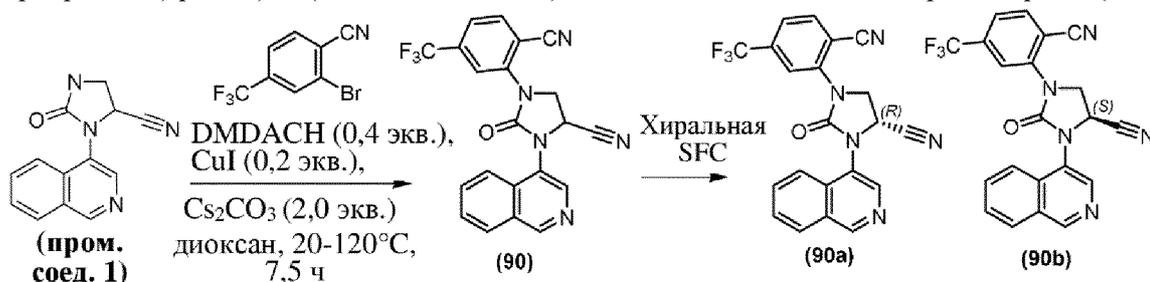
8,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (td,  $J=7,7, 1,1$  Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,3, 4,8$  Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H).

Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  MeOH; В% 45-45%, 8 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**89a**). LCMS (способ 13):  $t_R=2,28$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  381,1. SFC (способ 15):  $t_R=1,52$  мин, 100,0%.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,44$  (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (td,  $J=7,7, 1,1$  Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,3, 4,8$  Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H)

**Пик 2:** (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**89b**). LCMS (способ 13):  $t_R=2,28$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  381,1. SFC (способ 15):  $t_R=1,86$  мин, 99,7%.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,44$  (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (td,  $J=7,7, 1,1$  Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,69 (dd,  $J=9,3, 4,8$  Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H).

**Пример 90.** Синтез 1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**90**), (R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**90a**) и (S)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**90b**)



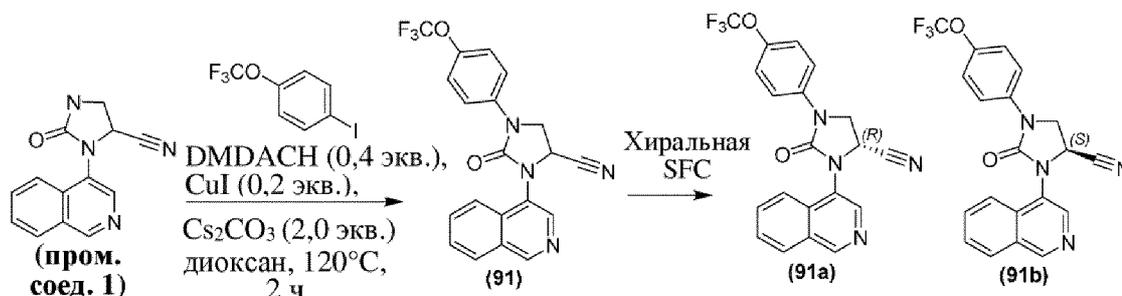
Рацемический 1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**90**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-(трифторметил)бензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%). LCMS (способ 31):  $t_R=2,78$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  408,2. SFC (способ 4): пик 1:  $t_R=1,25$  мин, пик 2:  $t_R=1,35$  мин;  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (br s, 1H), 8,74 (br. s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,00 (br d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,93 (br d,  $J=10,4$  Гц, 2H), 7,89 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,70 (dd,  $J=0,9, 8,1$  Гц, 1H), 5,19 (dd,  $J=4,6, 8,8$  Гц, 1H), 4,80 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,52 (dd,  $J=4,6, 9,4$  Гц, 1H).

Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); градиент: В%=15-15%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**90a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,78$  мин,  $[M+1]^+$  408,1. **SFC (способ 21):**  $t_R=1,24$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,00 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,78-7,65 (m, 2H), 5,18 (dd,  $J=8,8, 4,6$  Гц, 1H), 4,80 (dd,  $J=9,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,53 (dd,  $J=9,4, 4,6$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**90b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,78$  мин,  $[M+1]^+$  408,1. **SFC (способ 21):**  $t_R=1,34$  мин, 99,5%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,00 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,78-7,65 (m, 2H), 5,18 (dd,  $J=8,8, 4,6$  Гц, 1H), 4,80 (dd,  $J=9,4, 8,8$  Гц, 1H), 4,53 (dd,  $J=9,4, 4,6$  Гц, 1H).

**Пример 91.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**91**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**91a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**91b**)



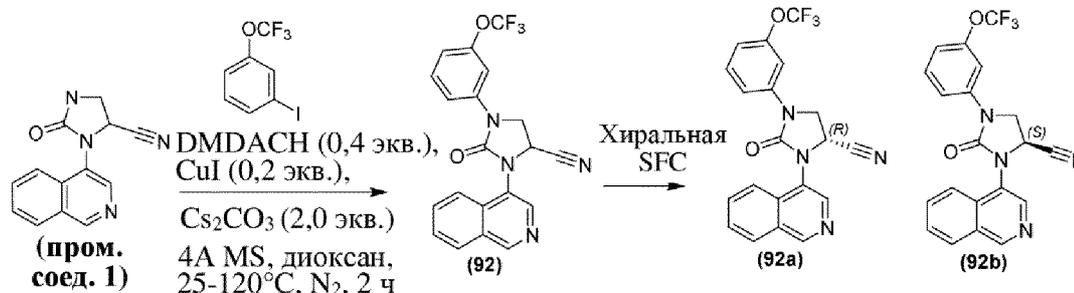
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**91**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-йод-4-(трифторметокси)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир/ $EtOAc=100\sim 30\%$ ). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$   $EtOH$ , В%: 50-50%, 10 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**91a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,46$  мин,  $[M+1]^+$  399,0. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,34$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,07 (dd,  $J=9,1, 4,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,34 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**91b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,45$  мин,  $[M+1]^+$  399,1. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,59$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,07 (dd,  $J=9,1, 4,6$  Гц, 1H),

4,47 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,34 (dd,  $J=9,6, 4,6$  Гц, 1H).

**Пример 92.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**92**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**92a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**92b**)



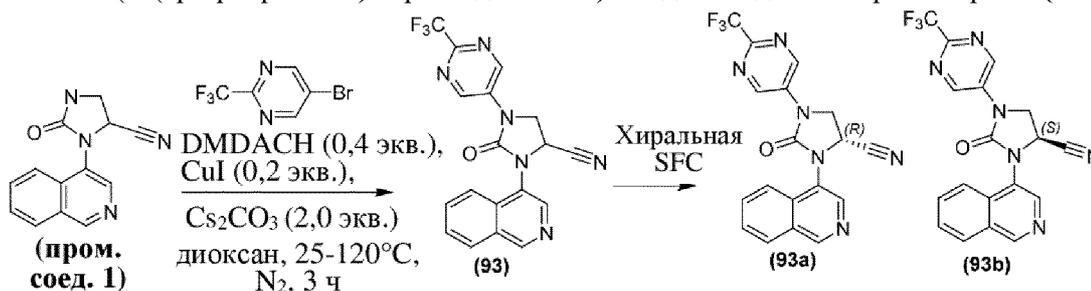
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**92**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-йод-3-(трифторметокси)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 20-50%, 20 мин]). **LCMS (способ 31):**  $t_R=3,02$  мин,  $[M+1]^+$  399,1; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,45$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,4, 9,4$  Гц, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H).

Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; B% 45-45%, 15 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**92a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,45$  мин,  $[M+1]^+$  399,1. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,25$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,45$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,4, 9,4$  Гц, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**92b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,45$  мин,  $[M+1]^+$  399,1. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,46$  мин, 98,73%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,45$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,4, 9,4$  Гц, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H).

**Пример 93.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**93**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**93a**) и (S)-3-(изохинолин-

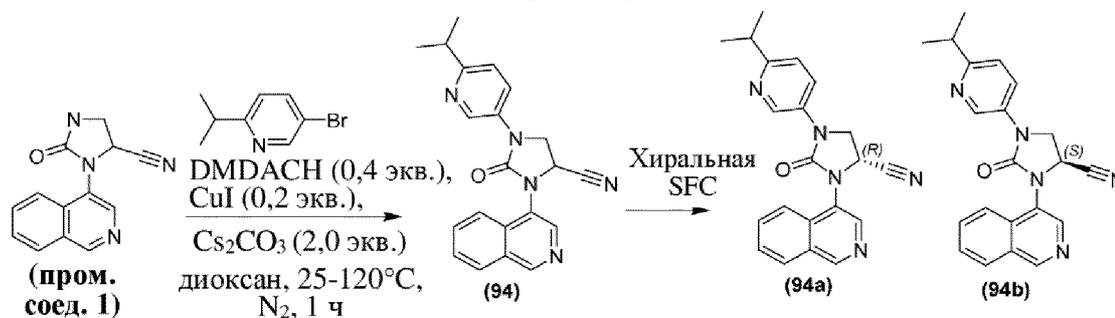
4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**93b**)

Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**93**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 50~100% этилацетат/петролейный эфир, 75 мл/мин). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в EtOH]; B%: 50-50%, 13 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**93a**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,67$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 385,1. SFC (способ 15):  $t_R=1,51$  мин, 100,0%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,40$  (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 8,72 (br s, 1H), 8,17 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 1H), 5,24 (dd,  $J=9,1, 4,1$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=9,5, 9,1$  Гц, 1H), 4,51 (dd,  $J=9,5, 4,5$  Гц, 1H)

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**93b**). LCMS (способ 31):  $t_R=2,67$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 385,1. SFC (способ 15):  $t_R=2,10$  мин, 100,0%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,40$  (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 8,72 (br s, 1H), 8,17 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 1H), 5,24 (dd,  $J=9,1, 4,1$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=9,5, 9,1$  Гц, 1H), 4,51 (dd,  $J=9,5, 4,5$  Гц, 1H)

**Пример 94.** Синтез 1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**94**), (R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**94a**) и (S)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**94b**)



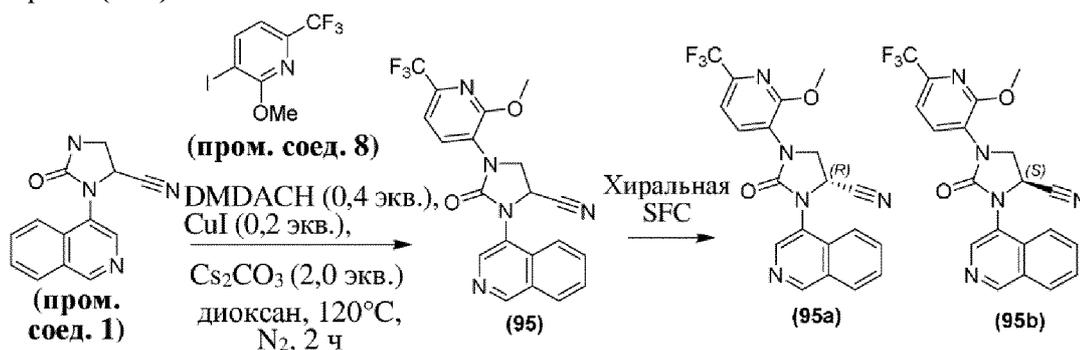
Рацемический 1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**94**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-изопропилпиридина вместо 4-

трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 1/2 до 1/3). Рацемический продукт разделяли посредством хиральной SFC (препаративная HPLC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA: 44-44%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**94a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=1,67$  мин,  $[M+1]^+$  358,1. **SFC (способ 22):**  $t_R=2,05$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,71 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5$ , 2,8 Гц, 1H), 7,90 (td,  $J=7,7$ , 1,1 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,33 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,3$ , 4,8 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,50 (dd,  $J=9,7$ , 4,8 Гц, 1H), 3,02 (hept,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,24 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

**Пик 2:** (S)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**94b**). **LCMS (способ LCMS 13):**  $t_R=1,67$  мин,  $[M+1]^+$  358,1. **SFC (способ 22):**  $t_R=3,41$  мин, 99,6%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,43$  (s, 1H), 8,71 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5$ , 2,8 Гц, 1H), 7,90 (td,  $J=7,7$ , 1,1 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,33 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,3$ , 4,8 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,50 (dd,  $J=9,7$ , 4,8 Гц, 1H), 3,02 (hept,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,24 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

**Пример 95.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**95**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**95a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**95b**)

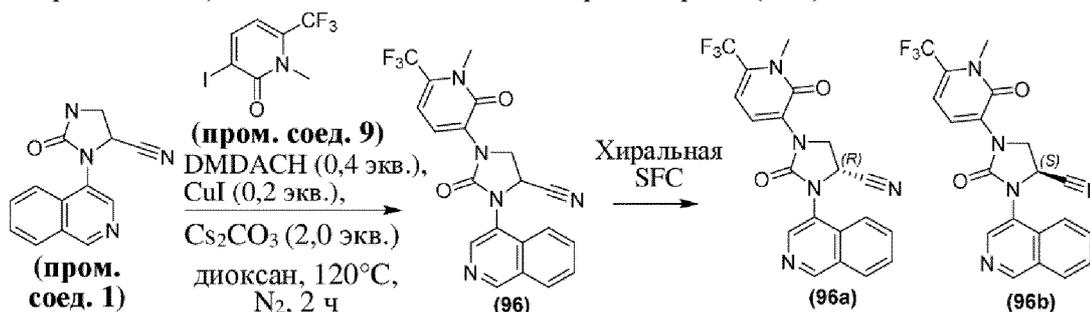


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**95**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-йод-2-метокси-6-(трифторметил)пиридина (пром. соед. 8) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт разделяли с применением препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: IPA; В%: 50-50%, 9 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**95b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,38$  мин,  $[M+1]^+$  414,1. **SFC (способ 38):**  $t_R=1,33$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,35$  (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H), 8,05 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,93 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 7,70-7,77 (m, 1 H), 7,39 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 5,09 (dd,  $J=8,9, 4,5$  Гц, 1 H), 4,62 (dd,  $J=9,9, 8,9$  Гц, 1 H), 4,46 (dd,  $J=9,9, 4,5$  Гц, 1 H), 4,16 (s, 3 H).

**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**95a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,38$  мин,  $[M+1]^+$  414,1. **SFC (способ 38):**  $t_R=1,48$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,35$  (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H), 8,05 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,93 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 7,70-7,77 (m, 1 H), 7,39 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 5,09 (dd,  $J=8,9, 4,5$  Гц, 1 H), 4,62 (dd,  $J=9,9, 8,9$  Гц, 1 H), 4,46 (dd,  $J=9,9, 4,5$  Гц, 1 H), 4,16 (s, 3 H).

**Пример 96.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**96**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**96a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**96b**)



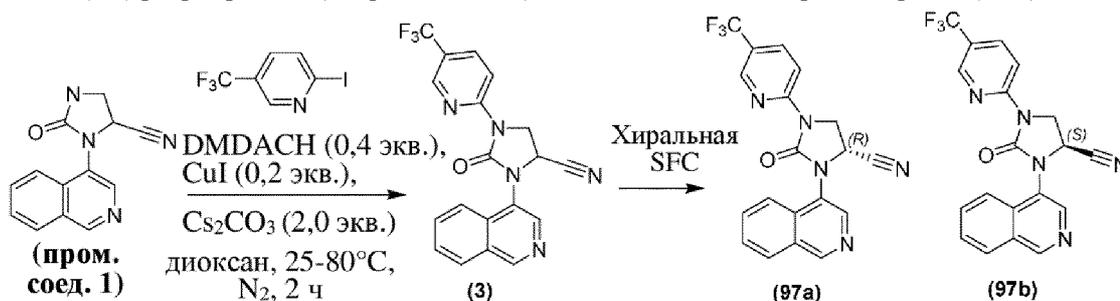
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**96**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-йод-1-метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (**пром. соед. 9**) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 0/1). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  EtOH; В%: 50-50%, 16 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**96a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=1,95$  мин,  $[M+1]^+$  414,0. **SFC (способ 40):**  $t_R=1,73$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,34$  (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,11 (d,  $J=8,2$  Гц, 1 H), 7,90-7,96 (m, 1 H), 7,79-7,88 (m, 2 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 6,81 (d,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 5,03-5,09 (m, 1 H), 4,95-5,03 (m, 1 H), 4,53 (dd,  $J=9,9, 4,1$  Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**96b**). **LCMS (способ 13):**

$t_R=1,94$  мин,  $[M+1]^+$  414,0. **SFC (способ 40):**  $t_R=1,978$  мин, 99,3%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,34$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 1H), 6,81 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,03-5,09 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,53 (dd,  $J=9,9, 4,1$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H).

**Пример 97.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**3**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**97a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**97b**)



Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**3**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-йод-5-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством МЛРС (петролейный эфир/этилацетат=1/0~0/1). **LCMS (способ 15):**  $t_R=0,70$  мин,  $[M+1]^+$  384,2.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69-8,60 (m, 1H), 8,41 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,79-7,73 (m, 1H), 5,14 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H).

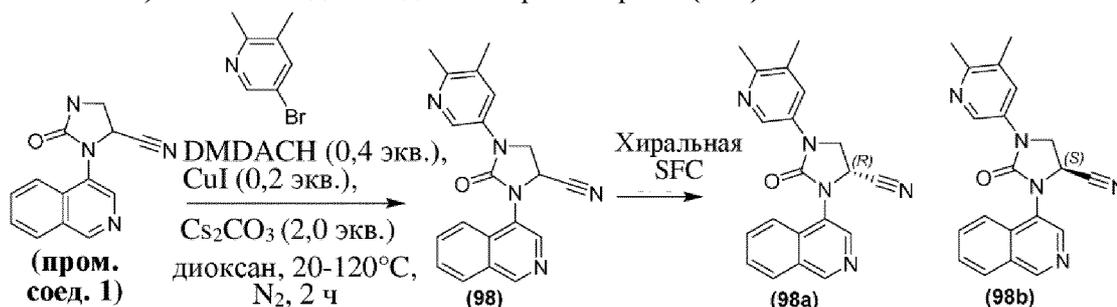
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**3**) разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН; В% 50-50%, 15 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**97a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,41$  мин,  $[M+1]^+$  384,0. **SFC (способ 43):**  $t_R=2,57$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69-8,60 (m, 1H), 8,41 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,79-7,73 (m, 1H), 5,14 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**97b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,41$  мин,  $[M+1]^+$  384,1. **SFC (способ 43):**  $t_R=3,37$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69-8,60 (m, 1H), 8,41 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,79-7,73 (m, 1H), 5,14 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H).

**Пример 98.** Синтез 1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**98**), (R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**98a**) и (S)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-

(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**98b**)

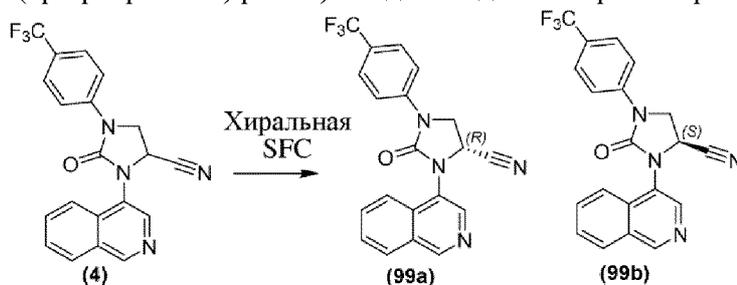


Рацемический 1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**98**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2,3-диметилпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством МЛРС (петролейный эфир/EtOAc=100~0%). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); В%=45%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**98a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,40$  мин,  $[M+1]^+$  344,2. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,37$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 5,13 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**98b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,40$  мин,  $[M+1]^+$  344,2. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,58$  мин, 99,7%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 5,13 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

**Пример 99.** Синтез (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**99a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**99b**)

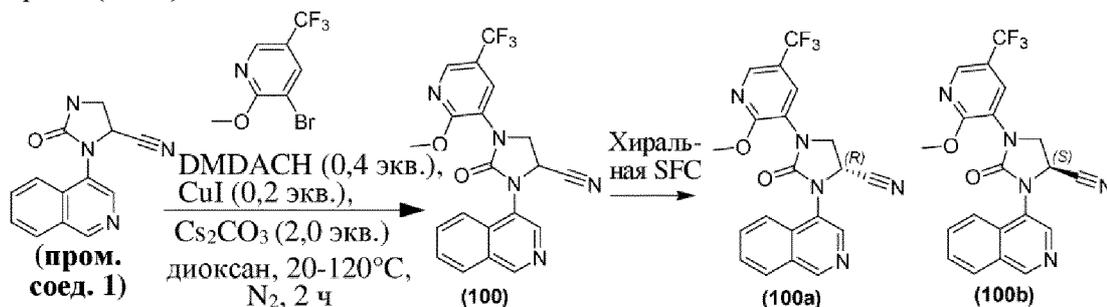


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**4**) разделяли посредством препаративной SFC (колонка: REGIS(S, S) WHELK-O (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН; В% 35-55%, 16 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**99a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,974$  мин,  $[M+1]^+$  383,2. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,452$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,86-7,75 (m, 5H), 5,70 (dd,  $J=4,7, 9,3$  Гц, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,53 (dd,  $J=4,8, 9,8$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**99b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,973$  мин,  $[M+1]^+$  383,2. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,791$  мин, 99,2%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,91 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 5H), 5,71 (dd,  $J=4,8, 9,3$  Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,53 (dd,  $J=4,8, 9,8$  Гц, 1H).

**Пример 100.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**100**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**100a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**100b**)



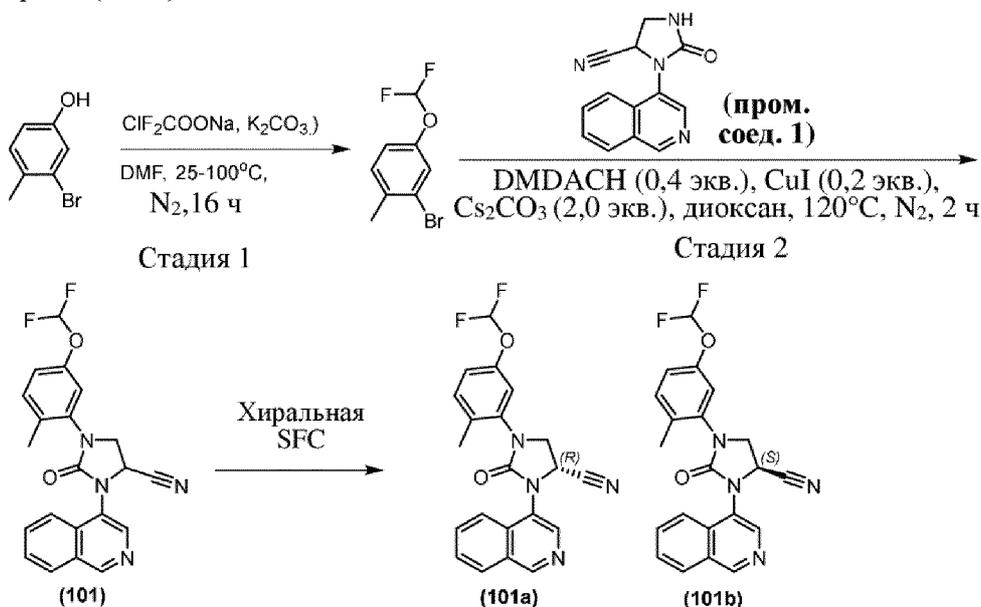
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**100**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-бром-2-метокси-5-(трифторметил)пиридина (1,5 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (НСООН) - АСN]; В%: 20-60%, 8 мин). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  EtOH; В%: 28-28%, 8 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**100a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,33$  мин,  $[M+1]^+$  414,0. **SFC (способ 41):**  $t_R=1,12$  мин, 99,6%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,87 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,12 (dd,  $J=9,0, 4,6$  Гц, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,44 (dd,  $J=9,7, 4,5$  Гц, 1H), 4,17 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**100b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,33$  мин,  $[M+1]^+$  414,0. **SFC (способ 41):**  $t_R=1,20$  мин, 99,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m,

1H), 7,87 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,12 (dd, J=9,0, 4,6 Гц, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,44 (dd, J=9,7, 4,5 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H).

**Пример 101.** Синтез 1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**101**), (R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**101a**) и (S)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**101b**)



Стадия 1. К раствору 3-бром-4-метилфенола (2,0 г, 10,75 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{DMF}$  (20 мл) добавляли  $\text{ClF}_2\text{COONa}$  (3,9 г, 16,13 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,3 г, 16,13 ммоль, 1,5 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь охлаждали до  $25^\circ\text{C}$ . Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 20 г SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин) с получением 2-бром-4-(дифторметокси)-1-метилбензола.  $^1\text{H ЯМР}$ : (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=7,27$  (s, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,38 (t, J=73,6, 1H), 2,31 (s, 3H).

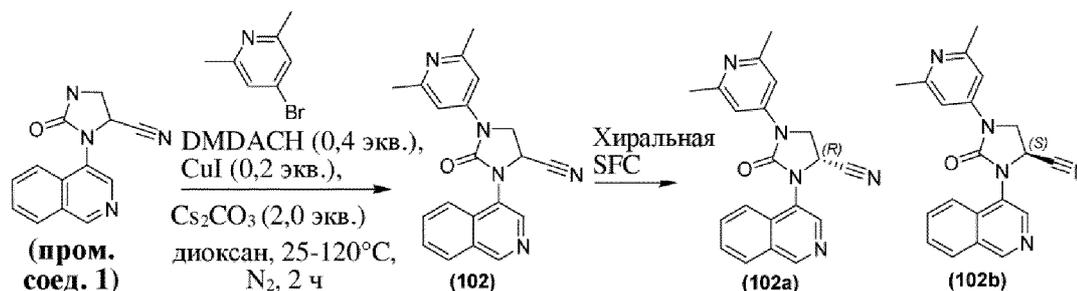
Стадия 2. Рацемический 1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**101**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-(дифторметокси)-1-метилбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Рацемат очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 0~80% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин). Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$   $\text{EtOH}$ ; В%: 44-44%, 5 мин) с получением двух пиков. Соединение, соответствующее пику 1, повторно очищали посредством препаративной SFC

(колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; В%: 40-40%, 10 мин).

**Пик 1:** (S)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**101b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,29$  мин,  $[M+1]^+$  395,0. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,47$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,52 (t, J=73,6 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=9,6, 8,5 Гц, 1H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**101a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,30$  мин,  $[M+1]^+$  395,0. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,58$  мин, 98,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,52 (t, J=73,6 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=9,6, 8,5 Гц, 1H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

**Пример 102.** Синтез 1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**102**), (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**102a**) и (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**102b**)



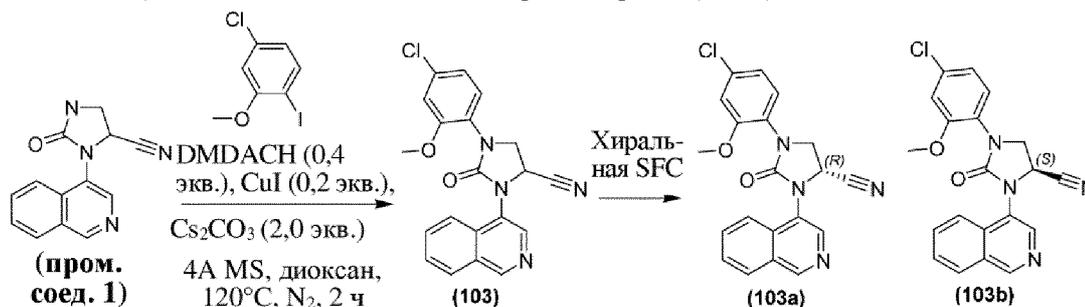
Рацемический 1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**102**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-бром-2,6-диметилпиридина (1,2 экв.) вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=50~70%). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: Chiralcel OJ-3, 50 мм × 4,6 мм, 3 мкм), подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для IPA (0,1% IPAм); градиент: В%=50%, изократический режим элюирования; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 124 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**102a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=1,56$  мин,  $[M+1]^+$  344,1. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,20$  мин, 97,5%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 5,17 (br dd, J=9,2, 4,3, Гц, 1H), 4,55 (dd, J=9,9, 9,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=9,9, 4,4 Гц, 1H), 2,58 (s, 6H).

**Пик 2:** (S)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрил (**102b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=1,56$  мин,  $[M+1]^+$  344,1. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,27$  мин, 97,6%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 5,17 (br dd,  $J=9,2, 4,3$ , Гц, 1H), 4,55 (dd,  $J=9,9, 9,2$  Гц, 1H), 4,41 (dd,  $J=9,9, 4,4$  Гц, 1H), 2,58 (s, 6H).

**Пример 103.** Синтез 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**103**), (R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**103a**) и (S)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**103b**)



Рацемический 1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**103**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-хлор-1-йод-2-метоксибензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 20-50%, 20 мин]). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,23$  мин,  $[M+1]^+$  379,0. **SFC (способ 15):** пик 1:  $t_R=1,68$  мин, пик 2:  $t_R=2,07$  мин;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,40$  (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,47 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 5,65 (dd,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,39 (dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,18 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

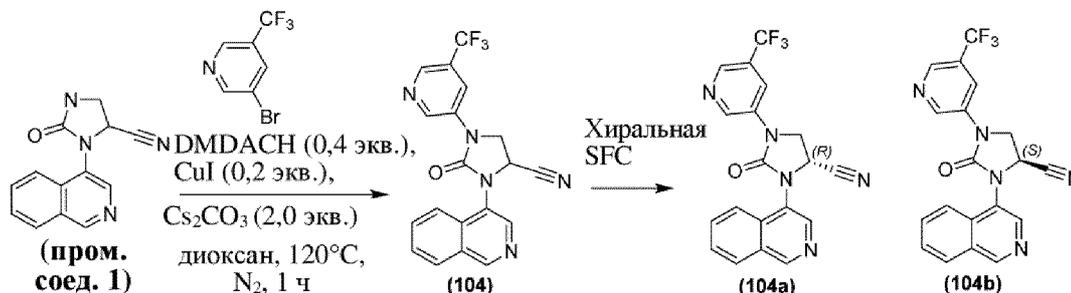
Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 45-45%, 8 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**103b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,24$  мин,  $[M+1]^+$  379,0. **SFC (способ 15):**  $t_R=1,68$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,40$  (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,47 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 5,65 (dd,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,39 (dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,18 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**103a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,24$  мин,  $[M+1]^+$  379,0. **SFC (способ 15):**  $t_R=2,16$  мин, 99,7%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,40$  (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,47 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 5,65 (dd,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 1H), 4,39

(dd,  $J=9,6, 9,0$  Гц, 1H), 4,18 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

**Пример 104.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**104**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**104a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**104b**)

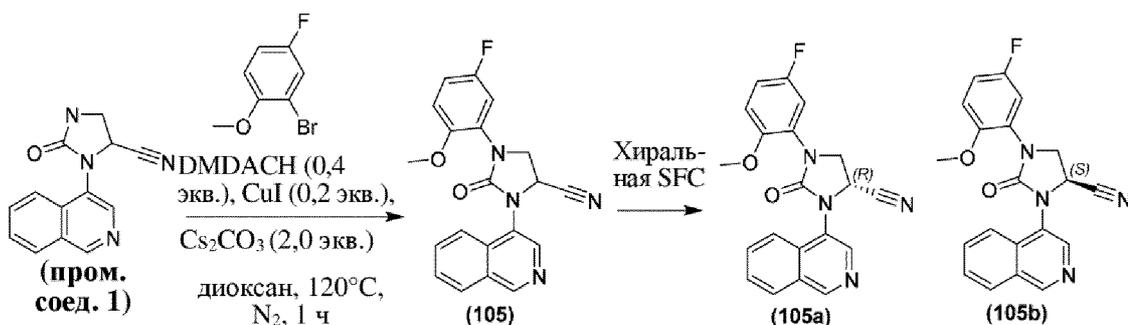


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**104**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 3-бром-5-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 5-45%, 20 мин]). Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B% 55-55%, 6 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**104a**). LCMS (способ 3):  $t_R=2,81$  мин,  $[M+1]^+$  384,1. SFC (способ 38):  $t_R=1,45$  мин, 100,0%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,91 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,71 (br s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,19 (dd,  $J=9,2, 4,4$  Гц, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**104b**). LCMS (способ 3):  $t_R=2,81$  мин,  $[M+1]^+$  384,1. SFC (способ 38):  $t_R=1,59$  мин, 100,0%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,91 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,71 (br s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 5,19 (dd,  $J=9,2, 4,4$  Гц, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H).

**Пример 105.** Синтез 1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**105**), (R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**105a**) и (S)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**105b**)

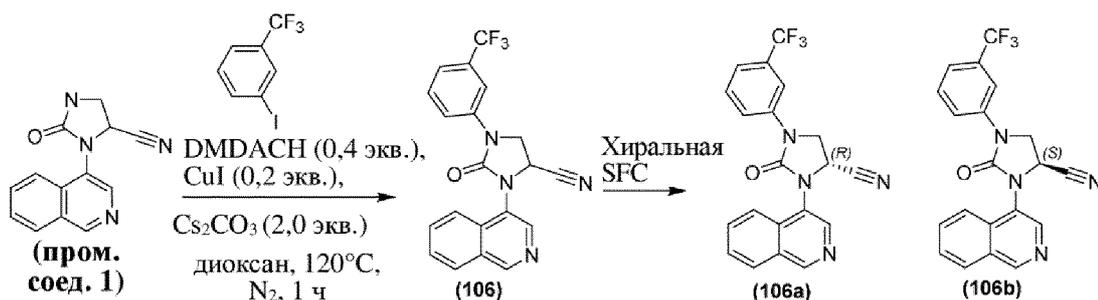


Рацемический 1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**105**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-фтор-1-метоксибензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], В%: 35-65%, 8 мин]) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O ЕТОН; В% 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**105b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,10$  мин,  $[M+1]^+$  363,1. **SFC (способ 39):**  $t_R=2,68$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,96 (ddd,  $J=8,4, 7,1, 1,1$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd,  $J=9,1, 4,3$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,30 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**105a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,10$  мин,  $[M+1]^+$  363,1. **SFC (способ 39):**  $t_R=2,91$  мин, 99,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,96 (ddd,  $J=8,4, 7,1, 1,1$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd,  $J=9,1, 4,3$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,30 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

**Пример 106.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**106**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**106a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила (**106b**)

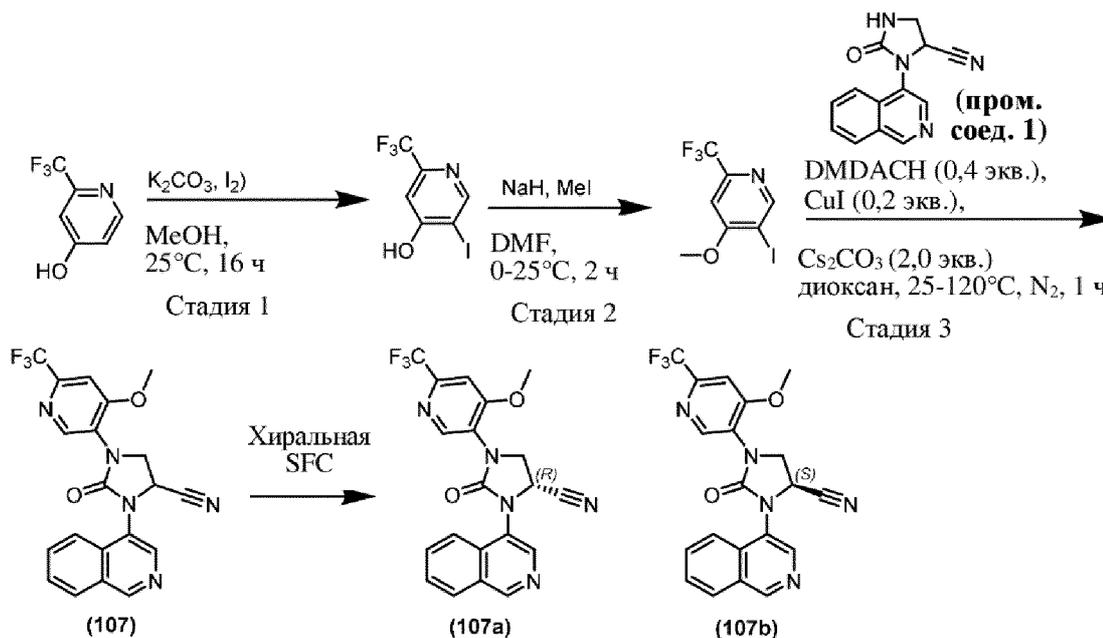


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**106**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-йод-3-(трифторметил)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], B%: 40-90%, 20 мин]). Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD [250 мм x 30 мм, 10 мкм; 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; B% 42-42%, 7 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**106a**). **LCMS (способ 3):** t<sub>R</sub>=2,67 мин, [M+1]<sup>+</sup> 383,1. **SFC (способ 16):** t<sub>R</sub>=3,57 мин, 98,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,56 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрил (**106b**). **LCMS (способ 3):** t<sub>R</sub>=2,67 мин, [M+1]<sup>+</sup> 383,1. **SFC (способ 16):** t<sub>R</sub>=4,44 мин, 99,9%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,56 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H).

**Пример 107.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**107**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**107a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**107b**)



Стадия 1. К смеси 2-(трифторметил)пиридин-4-ола (1,0 г, 6,13 ммоль, 1,0 экв.) и

$K_2CO_3$  (930 мг, 6,74 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли тремя порциями  $I_2$  (1,7 г, 6,74 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $Na_2SO_3$  (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (петролейный эфир/этилацетат=4/1 ~ 5/2) с получением 5-йод-2-(трифторметил)пиридин-4-ола.

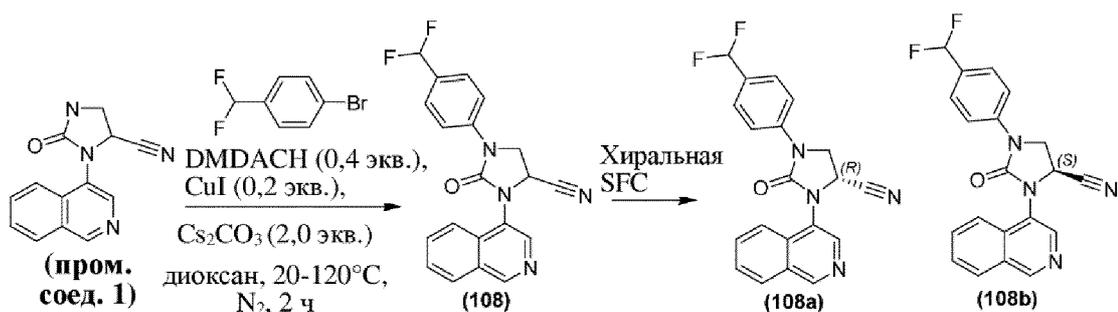
Стадия 2. К смеси 5-йод-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (280 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaN (46 мг, 1,91 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере  $N_2$  в течение 0,5 ч. По каплям добавляли MeI (272 мг, 1,91 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором  $NH_4Cl$  (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 5), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1 ~ 3/1) с получением 5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)пиридина.

Стадия 3. 3-(Изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**107**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)пиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (элюент петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1, 40 мл/мин). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1%  $NH_3H_2O$  EtOH], B%: 45-45%, 6 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**107b**). LCMS (способ 37):  $t_R=2,73$  мин,  $[M+1]^+$  414,1. SFC (способ 44):  $t_R=0,86$  мин, 100,0%.  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,94 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,1, 4,4$  Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,32 (dd,  $J=9,7, 4,3$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**107a**). LCMS (способ 37):  $t_R=2,73$  мин,  $[M+1]^+$  414,1. SFC (способ 44):  $t_R=0,93$  мин, 99,6%.  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,42$  (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,94 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,1, 4,4$  Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,32 (dd,  $J=9,7, 4,3$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H).

**Пример 108.** Синтез 1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**108**), (R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**108a**) и (S)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**108b**)

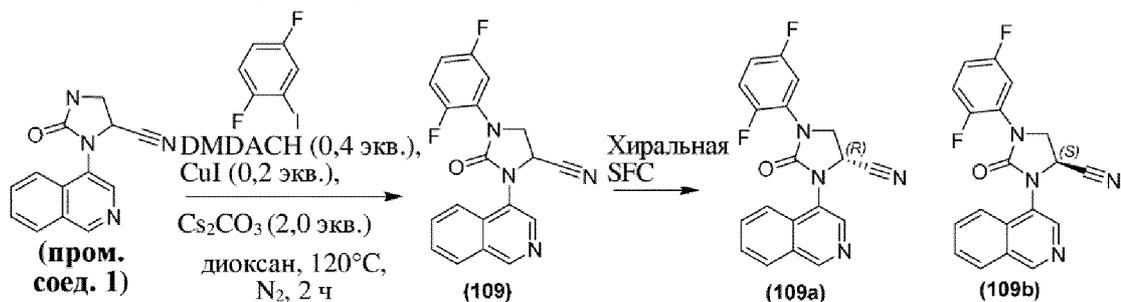


Рацемический 1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**108**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1-бром-4-(дифторметил)бензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=100~0%). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub> и В: EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=46%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**108a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,76$  мин,  $[M+1]^+ 365, 1$ ; **SFC (способ 15):**  $t_R=1,68$  мин, 100,0%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,92 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,67 (t, J=56,6, 1H), 5,13 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=9,7, 9,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=9,7, 4,6 Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**108b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,76$  мин,  $[M+1]^+ 365, 1$ . **SFC (способ 15):**  $t_R=2,07$  мин, 99,9%; **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,36$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,92 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,67 (t, J=56,6, 1H), 5,13 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=9,7, 9,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=9,7, 4,6 Гц, 1H).

**Пример 109.** Синтез 1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**109**), (R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**109a**) и (S)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**109b**)



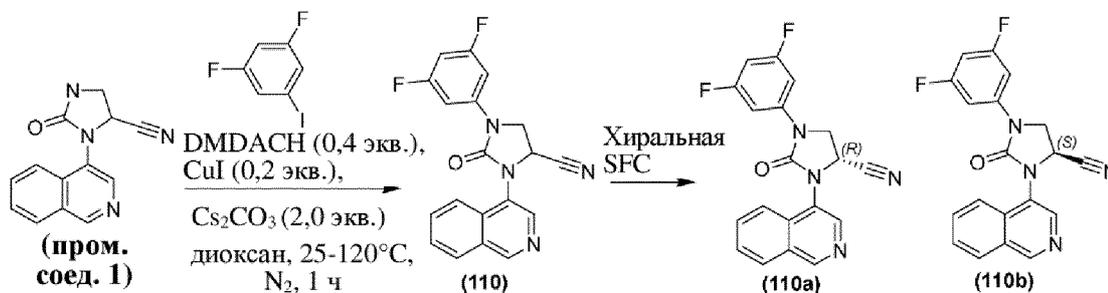
Рацемический 1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**116**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с

применением 1,4-дифтор-2-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =100~45%). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA, В%: 18-18%, 15 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**109a**). **LCMS (способ 4):**  $t_R$ =2,75 мин,  $[\text{M}+1]^+$  351,1. **SFC (способ 2):**  $t_R$ =1,10 мин, 100,0%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =9,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,48 (ddd,  $J$ =9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 7,18 (ddd,  $J$ =10,7, 9,3, 4,9 Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 5,09 (dd,  $J$ =8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,59 (dd,  $J$ =9,8, 8,9 Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J$ =9,8, 4,5, Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**109b**). **LCMS (способ LCMS 4):**  $t_R$ =2,75 мин,  $[\text{M}+1]^+$  351,1. **SFC (способ 2):**  $t_R$ =1,18 мин, 99,5%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =9,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,48 (ddd,  $J$ =9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 7,18 (ddd,  $J$ =10,7, 9,3, 4,9 Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 5,09 (dd,  $J$ =8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,59 (dd,  $J$ =9,8, 8,9 Гц, 1H), 4,42 (dd,  $J$ =9,8, 4,5, Гц, 1H).

**Пример 110.** Синтез 1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**110**), (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**110a**) и (S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**110b**)



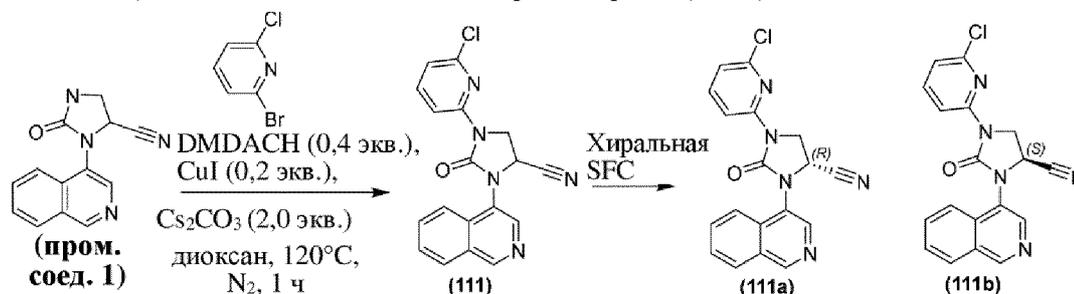
Рацемический 1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**110**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 1,3-дифтор-5-йодбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - FA/ $\text{H}_2\text{O}$ =0,1% объем/объем; B - ACN], В%: 35-65%, 8 мин]). **LCMS (способ 31):**  $t_R$ =2,83 мин,  $[\text{M}+1]^+$  351,1.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d,  $J$ =8,1 Гц, 1H), 8,13 (d,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,90 (t,  $J$ =7,7 Гц, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,42 (dd,  $J$ =9,9, 1,9 Гц, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J$ =9,3, 4,9 Гц, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H).

Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонок: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA; В% 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**110a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,83$  мин,  $[M+1]^+$  351,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,28$  мин, 100,0%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,42 (dd,  $J=9,9$ , 1,9 Гц, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,3$ , 4,9 Гц, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**110b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,82$  мин,  $[M+1]^+$  351,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,39$  мин, 99,6%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,44$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,42 (dd,  $J=9,9$ , 1,9 Гц, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 5,71 (dd,  $J=9,3$ , 4,9 Гц, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H).

**Пример 111.** Синтез 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**111**), (R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**111a**) и (S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**111b**)

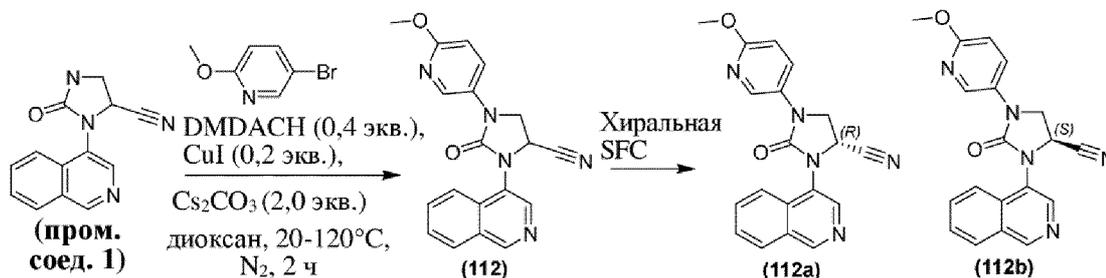


Рацемический 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**111**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-6-хлорпиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], V%: 30-60%, 8 мин]). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, V%: 30-30%, 15 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**111a**). **LCMS (способ 4):**  $t_R=2,61$  мин,  $[M+1]^+$  350,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,41$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,41 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,31 (t,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,2$ , 4,4 Гц, 1H), 4,56 (dd,  $J=9,7$ , 9,2 Гц, 1H), 4,43 (dd,  $J=9,7$ , 4,4 Гц, 1H).

**Пик 2:** (S)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**111b**). **LCMS (способ 4):**  $t_R=2,61$  мин,  $[M+1]^+$  350,1. **SFC (способ 1):**  $t_R=1,52$  мин, 97,7%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,41 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,31 (t,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J=9,2$ , 4,4 Гц, 1H), 4,56 (dd,  $J=9,7$ , 9,2 Гц, 1H), 4,43 (dd,  $J=9,7$ , 4,4 Гц, 1H).

**Пример 112.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**112**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**112a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**112b**)

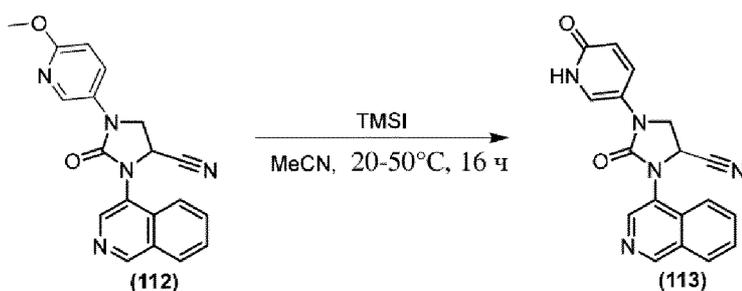


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**112**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 5-бром-2-метоксипиридина вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 80 мм x 40 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN]; В%: 15-35%, 8 мин). Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для IPA (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); градиент: В%=40%, изократический режим элюирования; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**112a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,43$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  346,1. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,34$  мин, 100,0%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J=9,1, 2,8$  Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 6,84 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,52 (br t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,37 (dd,  $J=9,3, 3,8$  Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

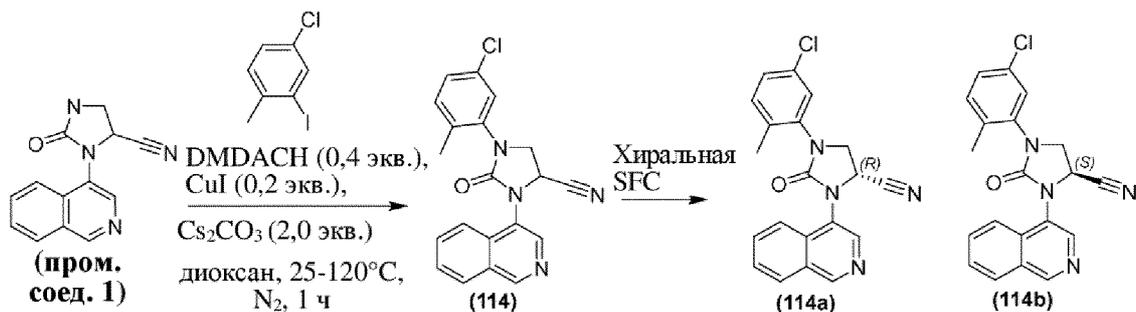
**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**112b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,42$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  346,2. **SFC (способ 2):**  $t_R=1,44$  мин, 99,5%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J=9,1, 2,8$  Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 6,84 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,52 (br t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,37 (dd,  $J=9,3, 3,8$  Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

**Пример 113.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**113**)



К раствору 3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**112**) (370 мг) в MeCN (5 мл) добавляли TMSI (642 мг, 3,21 ммоль, 3,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 10% насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 5-40%, 8 мин) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**113**). LCMS (способ 31): t<sub>R</sub>=1,90 мин, [M+1]<sup>+</sup> 332,1. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=11,88-11,30 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (td, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,62 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,43 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,63 (dd, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=9,4, 9,1 Гц, 1H), 4,31 (dd, J=9,4, 4,7 Гц, 1H).

**Пример 114.** Синтез 1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**114**), (R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**114a**) и (S)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**114b**)

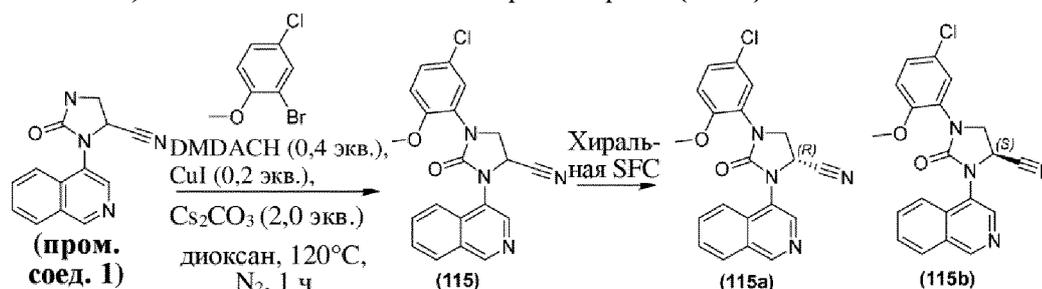


Рацемический 1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**114**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 4-хлор-2-йод-1-метилбензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - H<sub>2</sub>O (0,1% FA); B - ACN], В%: 20-60%, 20 мин]) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт разделяли посредством SFC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA) - ACN; В% 20-60%, 8 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**114b**). **LCMS (способ 3):**  $t_R=2,52$  мин,  $[M+1]^+$  347,3. **SFC (способ 42):**  $t_R=1,08$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,34$  (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,94 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 7,85 (t,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,73 (t,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 5,08 (dd,  $J=8,6, 3,8$  Гц, 1 H), 4,42 (dd,  $J=9,6, 8,6$  Гц, 1 H), 4,21 (dd,  $J=9,6, 3,8$  Гц, 1 H), 2,4 (s, 3 H).

**Пик 2:** (R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**114a**). **LCMS (способ 3):**  $t_R=2,52$  мин,  $[M+1]^+$  347,3. **SFC (способ 42):**  $t_R=1,16$  мин, 99,4%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,34$  (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,94 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 7,85 (t,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,73 (t,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 5,08 (dd,  $J=8,6, 3,8$  Гц, 1 H), 4,42 (dd,  $J=9,6, 8,6$  Гц, 1 H), 4,21 (dd,  $J=9,6, 3,8$  Гц, 1 H), 2,4 (s, 3 H).

**Пример 115.** Синтез 1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**115**), (R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**115a**) и (S)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**115b**)



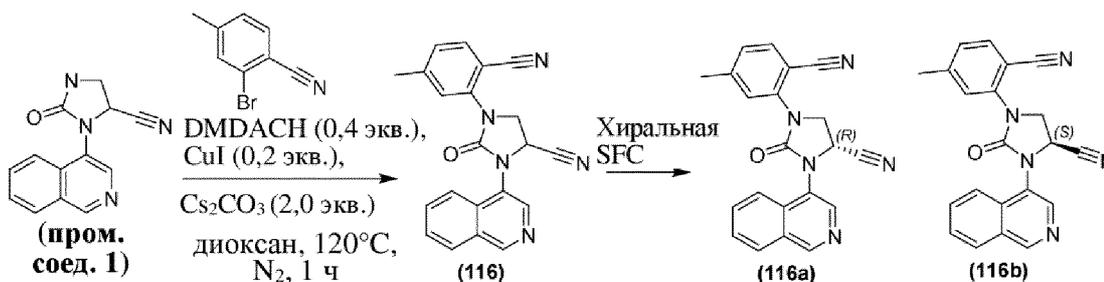
Рацемический 1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**115**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-хлор-1-метоксибензола вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [A - HCOOH/H<sub>2</sub>O=0,1% объем/объем; B - ACN], B%: 35-65%, 8 мин). Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH; B% 45-45%, 16 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (S)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**115b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,23$  мин,  $[M+1]^+$  379,1. **SFC (способ 39):**  $t_R=2,99$  мин, 100,0%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta=9,35$  (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,96 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,50 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 5,49 (dd,  $J=9,1, 4,3$  Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=9,6, 9,1$  Гц, 1H), 4,28 (dd,  $J=9,6, 4,3$  Гц, 1H), 3,99 (s, 3H).

**Пик 2:** (R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**115a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,20$  мин,  $[M+1]^+$  379,1. **SFC (способ 39):**  $t_R=3,47$

мин, 99,9%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ =9,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,50 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,49 (dd, *J*=9,1, 4,3 Гц, 1H), 4,48 (dd, *J*=9,6, 9,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, *J*=9,6, 4,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H).

**Пример 116.** Синтез 1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**116**), (R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**116a**) и (S)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**116b**)



Рацемический 1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**116**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 4, с применением 2-бром-4-метилбензонитрила вместо 4-трифторметилйодбензола. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 0/1). **LCMS (способ 1):** *t<sub>R</sub>*=2,55 мин, [M+1]<sup>+</sup> 354,2. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ =9,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,74 (dd, *J*=8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,70 (dd, *J*=9,4, 8,7 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J*=9,4, 3,7 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

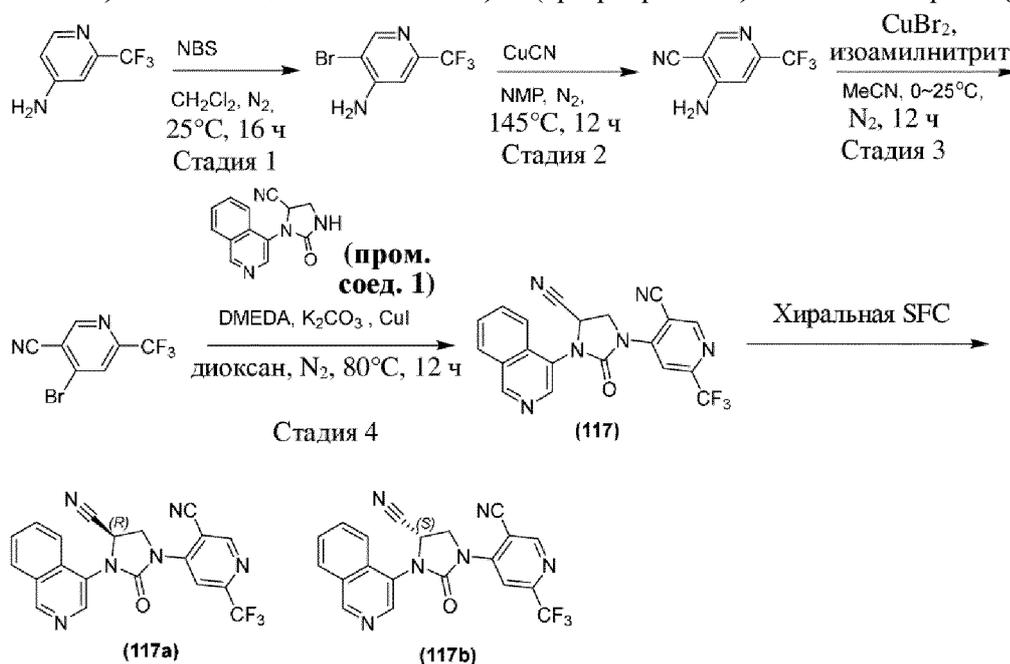
Рацемический продукт разделяли посредством препаративной SFC (колонокка: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH; В% 35-35%, 20 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**116a**). **LCMS (способ 31):** *t<sub>R</sub>*=2,55 мин, [M+1]<sup>+</sup> 354,2. **SFC (способ 15):** *t<sub>R</sub>*=1,54 мин, 99,5%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ =9,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,74 (dd, *J*=8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,70 (dd, *J*=9,4, 8,7 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J*=9,4, 3,7 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

**Пик 2:** (S)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**116b**). **LCMS (способ 31):** *t<sub>R</sub>*=2,56 мин, [M+1]<sup>+</sup> 354,2. **SFC (способ 15):** *t<sub>R</sub>*=1,65 мин, 99,26%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ =9,43 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,74 (dd, *J*=8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,70 (dd, *J*=9,4, 8,7 Гц, 1H), 4,43 (dd, *J*=9,4, 3,7 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

**Пример 117.** Синтез 4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-

(трифторметил)никотинонитрила (117), (*R*)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрила (117a) и (*S*)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрила (117b)



Стадия 1. К смеси 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (3,0 г, 18,50 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) добавляли порциями NBS (3,3 г, 18,50 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь гасили в воде (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 25 г SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 10~20% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин) с получением 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина.

Стадия 2. К раствору 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (3,3 г, 13,69 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (50 мл) добавляли CuCN (1,8 г, 20,54 ммоль, 1,5 экв.) при 145°C. Реакционную смесь перемешивали при 145°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 12 ч. Смесь перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевины (10,0 г) при 25°C в течение 2 ч для удаления катализатора на основе Cu. Затем реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 25 г SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 20~30% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин) с получением 4-амино-6-(трифторметил)никотинонитрила.

Стадия 3. К смеси 4-амино-6-(трифторметил)никотинонитрила (187 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{CuBr}_2$  (447 мг, 2,00 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (5 мл) по каплям добавляли

изоамилнитрит (293 мг, 2,50 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 ч. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 7 ч. Смесь перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевины (3,0 г) при 25°C в течение 2 ч для удаления катализатора на основе Cu. Затем реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 10~20% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин) с получением 4-бром-6-(трифторметил)никотинонитрила.

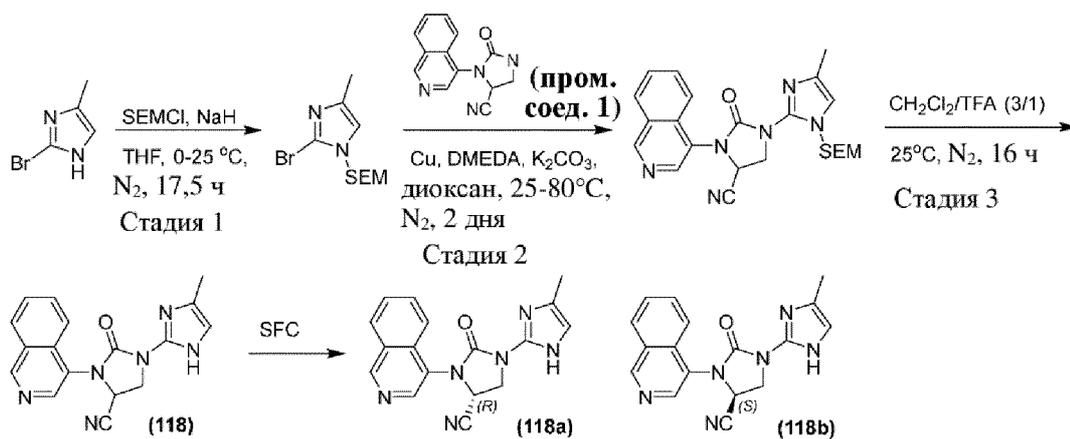
Стадия 4. Смесь 4-бром-6-(трифторметил)никотинонитрила (190 мг, 0,76 ммоль, 1,2 экв.), 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (150 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), DMEDA (5 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.), CuI (11 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (348 мг, 2,52 ммоль, 4,0 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 10 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 50~100% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин) с получением рацемического 4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрила (**117**). LCMS (**способ 22**): t<sub>R</sub>=1,827 мин, [M+1]<sup>+</sup> 409,1.

Рацемический 4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрил (**117**) разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в ЕТОН]; V%: 40-40%, 12 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрил (**117a**). LCMS (**способ 17**): t<sub>R</sub>=2,735 мин, [M+1]<sup>+</sup> 409,1. SFC (**способ 3**): t<sub>R</sub>=3,461 мин, 98,07%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,80 (dd, J=3,5, 9,9 Гц, 1H).

**Пик 2:** (*S*)-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрил (**117b**). LCMS (**способ 17**): t<sub>R</sub>=2,734 мин, [M+1]<sup>+</sup> 409,1. SFC (**способ 3**): t<sub>R</sub>=4,177 мин, 98,42%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,80 (dd, J=3,7, 9,9 Гц, 1H).

**Пример 118.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**118**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**118a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**118b**)



Стадия 1. К смеси NaH (1,1 г, 27,33 ммоль, 1,1 экв.) в THF (30 мл) добавляли раствор 2-бром-4-метил-1H-имидазола (4,0 г, 24,84 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор SEMCl (5,4 г, 32,30 ммоль, 1,3 экв.) в THF (10 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/4 до 3/7, 40 мл/мин) с получением 2-бром-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6,84-6,69 (m, 1H), 5,25-5,23 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 9H).

Стадия 2. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (500 мг, 2,10 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли 2-бром-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол (1,9 г, 6,30 ммоль, 3,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,40 ммоль, 4,0 экв.), MS с размером пор 4A (300 мг), DMEDA (50 мг, катализатор, 0,3 экв.) и CuI (40 мг, катализатор, 0,1 экв.) при 25°C. Затем раствор перемешивали при 80°C в течение 2 дней в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC (элюент этилацетат/петролейный эфир=от 1/1 до 7/3, 50 мл/мин) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила. **LCMS (способ 12):** t<sub>R</sub>=0,724 мин, [M+]<sup>+</sup> 449,2.

Стадия 3. Смесь 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (650 мг, в неочищенном виде, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA=3/1 (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18,

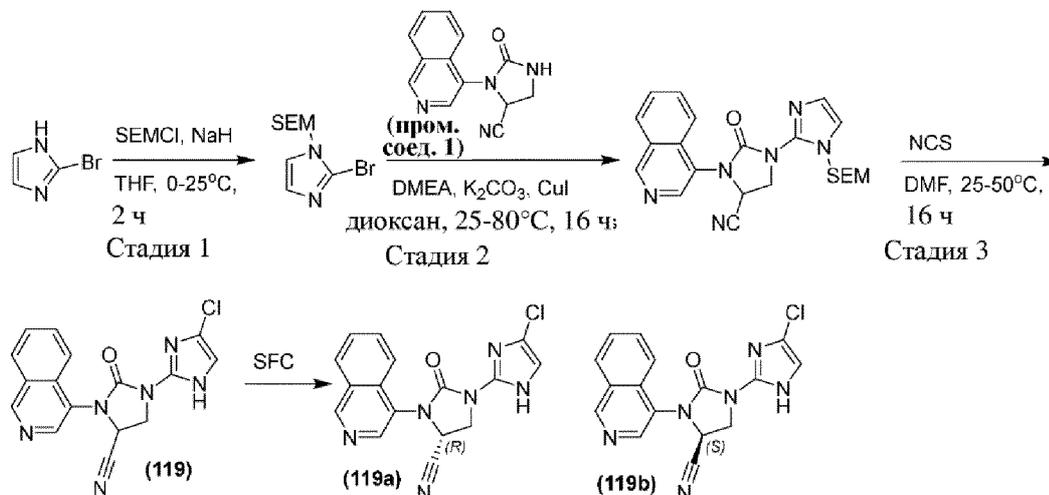
250 мм x 50 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); В - АСN], В%: 15-40%, 20 мин]) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**118**). **LCMS (способ 37):**  $t_R=2,270$  мин,  $[M+1]^+$  319,1. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=11,45$  (br s, 0,5H), 11,20 (br s, 0,5H), 9,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 6,58 (s, 0,5H), 6,40 (s, 0,5H), 5,66 (dd, J=4,5, 9,4 Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (s, 2H).

Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН], В%: 55-55%, 25 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**118a**). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,266$  мин,  $[M+1]^+$  319,1. **SFC (способ 4):**  $t_R=0,711$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=11,45$  (br s, 0,36H), 11,20 (br s, 0,53H), 9,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=1,1, 7,7 Гц, 1H), 6,58 (s, 0,54H), 6,40 (s, 0,36H), 5,66 (dd, J=4,5, 9,4 Гц, 1H), 4,57 (dt, J=4,2, 9,8 Гц, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 2,13 (d, J=0,9 Гц, 1H), 2,08 (d, J=0,8 Гц, 2H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**118b**). **LCMS (способ 2):**  $t_R=2,267$  мин,  $[M+1]^+$  319,1. **SFC (способ 4):**  $t_R=1,846$  мин, 99,93%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=11,45$  (br s, 0,36H), 11,20 (br s, 0,55H), 9,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 6,58 (s, 0,55H), 6,40 (s, 0,37H), 5,66 (dd, J=4,5, 9,4 Гц, 1H), 4,57 (dt, J=4,2, 9,8 Гц, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 2,13 (d, J=0,8 Гц, 1H), 2,08 (d, J=0,8 Гц, 2H).

**Пример 126.** Синтез 1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**119**), (*R*)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**119a**) и (*S*)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**119b**)



Стадия 1. К смеси NaH (150 мг, 3,77 ммоль, 1,1 экв.) в THF (3 мл) добавляли раствор 2-бром-1H-имидазола (500 мг, 3,43 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>.

Раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин и добавляли SEMCl (743 мг, 4,45 ммоль, 1,3 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением 2-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола.

Стадия 2. Раствор 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (100 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола (320 мг, 1,26 ммоль, 3,0 экв.), N, N'-диметилендиамин (4 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.), CuI (8 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (232 мг, 1,68 ммоль, 4,0 экв.) в диоксане (1 мл) при 25°C перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Смесь перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевин (1,0 г) при 25°C в течение 2 ч для удаления катализатора на основе Cu. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/EtOAc=100~30%) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила. **LCMS (способ 28):** t<sub>R</sub>=0,629 мин, [M+1]<sup>+</sup> 435,2.

Стадия 3. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (177 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NCS (65 мг, 0,49 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонок: Phenomenex Luna C18, 75 мм × 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: вода (HCOOH) - ACN, В%: 1-35%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**119**). **LCMS (способ 13):** t<sub>R</sub>=1,839 мин, M+1 (339,1). **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,16 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14 (dd, J=5,6, 8,2 Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 2H).

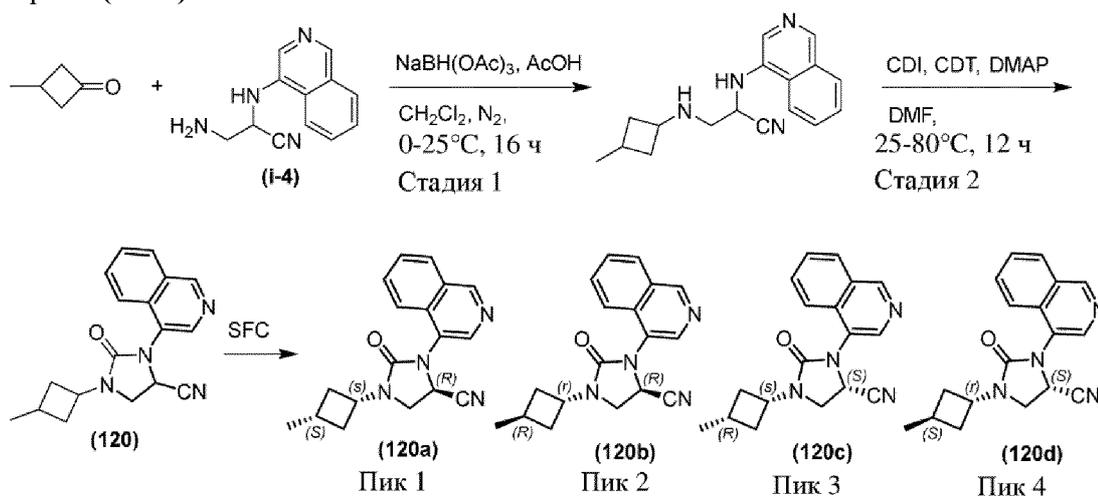
Рацемат разделяли посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, В%: 50-50%, 8 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**119a**). **LCMS (способ 13):** t<sub>R</sub>=1,836 мин, [M+1]<sup>+</sup> 339,0. **SFC (способ 1):** t<sub>R</sub>=1,346 мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,17 (br s, 1H), 9,50-9,30 (m, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,76 (ddd, J=2,7, 5,4, 8,1 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14 (dd, J=5,6, 8,1 Гц, 1H), 4,67-4,60 (m, 2H).

**Пик 2:** (S)-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**119b**). **LCMS (способ 13):** t<sub>R</sub>=1,835 мин, [M+1]<sup>+</sup> 339,0. **SFC (способ 1):**

$t_R=1,589$  мин, 99,73%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=10,17$  (br s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,15 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 1H), 6,77 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,14 (dd,  $J=5,6, 8,3$  Гц, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H).

**Пример 120.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*s*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120a**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120b**), (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*s*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120c**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120d**)



Стадия 1. К раствору 3-метилциклобутан-1-она (200 мг, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляли по очереди 3-амино-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрил (**i-4**) (606 мг, 2,85 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{AcOH}$  (10 мг, 0,17 ммоль, катализатор) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1008 мг, 4,76 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (5 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 0~100% этилацетат/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением 2-(изохинолин-4-иламино)-3-((3-метилциклобутил)амино)пропаннитрила. **LCMS (способ 34):**  $t_R=0,735$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  281,2.

Стадия 2. К раствору 2-(изохинолин-4-иламино)-3-((3-метилциклобутил)амино)пропаннитрила (170 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{DMF}$  (5 мл) добавляли по очереди  $\text{CDI}$  (198 мг, 1,22 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{CDT}$  (200 мг, 1,22 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{DMAP}$  (7 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь фильтровали и гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл  $\times$  3), высушивали

над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 4 g SepaFlash® Silica Flash, элюент 0~100% этилацетат/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**120**). **LCMS (способ 35):** t<sub>R</sub>=0,688 мин, [M+1]<sup>+</sup> 307,1. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ=1,11 (d, J=6,50 Гц, 1 H), 1,21 (d, J=6,88 Гц, 2 H), 1,69-2,17 (m, 3 H), 2,28-2,50 (m, 3 H), 3,88-3,98 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,68-4,81 (m, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 7,62-7,70 (m, 1 H), 7,76 (t, J=7,44 Гц, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 8,05 (d, J=8,13 Гц, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Стадия 3. 3-(Изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**120**) разделяли посредством хиральной SFC (REGIS (s, s) DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; В%: 10-30%, 17 мин]) с получением четырех пиков.

Примечание: цис- и транс-конфигурации подтверждали посредством 2D ЯМР; R- и S-конфигурации подтверждали по активности.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1s,3S)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**120a**). **LCMS (способ 17):** t<sub>R</sub>=2,618 мин, [M+1]<sup>+</sup> 307,2. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub>=2,485 мин, 99,47%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ=1,14-1,22 (m, 3 H), 1,82-1,99 (m, 2 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 2,32-2,46 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 3,97-4,07 (m, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 7,57-7,65 (m, 1 H), 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 8,00 (d, J=8,00 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

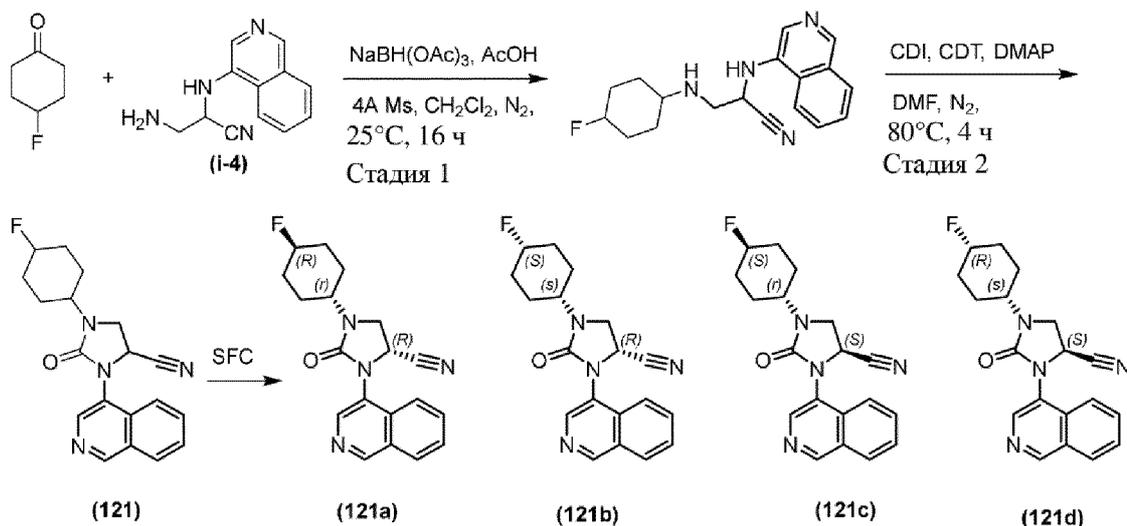
**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1r,3R)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**120b**). **LCMS (способ 35):** t<sub>R</sub>=2,620 мин, [M+1]<sup>+</sup> 307,2. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub>=2,608 мин, 95,73%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ=1,07 (d, J=6,50 Гц, 3 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,99-2,11 (m, 1 H), 2,27-2,45 (m, 2 H), 3,84-3,89 (m, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,75-7,81 (m, 1 H), 8,00 (d, J=8,13 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H).

**Пик 3:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1s,3R)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**120c**). **LCMS (способ 35):** t<sub>R</sub>=2,625 мин, [M+1]<sup>+</sup> 307,2. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub>=2,657 мин, 97,77%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ=1,06 (br t, J=6,88 Гц, 3 H), 1,64-1,81 (m, 2 H), 1,97-2,11 (m, 1 H), 2,26-2,46 (m, 2 H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 4,24-4,37 (m, 1 H), 4,80-4,89 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,75-7,82 (m, 1 H), 8,00 (br t, J=7,50 Гц, 1 H), 8,48-8,54 (m, 1 H), 9,19-9,24 (m, 1 H).

**Пик 4:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1r,3S)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил

(**120d**). **LCMS (способ 35):** t<sub>R</sub>=2,614 мин, [M+1]<sup>+</sup> 307,2. **SFC (способ 2):** t<sub>R</sub>=2,808 мин, 95,58%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d), δ=1,26 (d, J=6,88 Гц, 3 H), 1,74-1,89 (m, 1 H), 1,93-2,07 (m, 2 H), 2,29-2,41 (m, 1 H), 2,41-2,54 (m, 2 H), 3,96-4,04 (m, 1 H), 4,06-4,16 (m, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 7,86-7,93 (m, 1 H), 8,11 (d, J=8,13 Гц, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

**Пример 121.** Синтез 1-(4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**121**), (*R*)-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**121a**), (*R*)-1-((1*s*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**121b**), (*S*)-1-((1*r*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**121c**) и (*S*)-1-((1*s*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**121d**)



Рацемический 1-(4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**121**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 4-фторциклогексан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; V%: 50-50%, 21 мин) с получением четырех пиков.

Примечание: цис- и транс-конфигурации подтверждали посредством 2D ЯМР; *R*- и *S*-конфигурации подтверждали по активности.

**Пик 1:** (*R*)-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**121a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,497$  мин,  $[M+1]^+$  339,2. **SFC (способ 9):**  $t_R=0,741$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,92 (dd,  $J=4,6, 8,8$  Гц, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,83 (dd,  $J=4,7, 9,2$  Гц, 1H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,07 (td,  $J=3,5, 12,0$  Гц, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 4H).

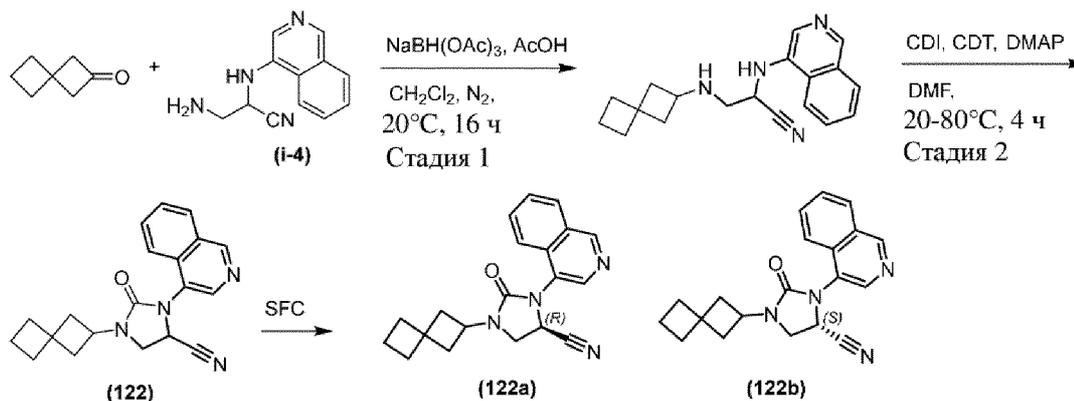
**Пик 2:** (*R*)-1-((1*s*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**121b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,496$  мин,  $[M+1]^+$  339,2. **SFC (способ 9):**  $t_R=0,865$  мин, 99,14%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,78 (ddd,  $J=1,1, 6,9, 8,1$  Гц, 1H), 5,49 (dd,  $J=4,2, 8,8$  Гц, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,04 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,88 (dd,  $J=4,2, 9,6$  Гц, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,62 (br t,  $J=11,9$  Гц, 2H).

**Пик 3:** (*S*)-1-((1*r*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**121c**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,497$  мин,  $[M+1]^+$  339,2. **SFC (способ 9):**  $t_R=1,270$  мин, 99,33%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 1H), 4,92 (dd,  $J=4,6, 8,8$  Гц, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,82 (dd,  $J=4,6, 9,3$  Гц, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,77-1,52 (m, 4H).

**Пик 4:** (*S*)-1-((1*s*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**121d**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,496$  мин,  $[M+1]^+$  339,2. **SFC (способ 9):**  $t_R=3,342$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,88 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 5,49 (dd,  $J=4,1, 8,8$  Гц, 1H), 4,93-4,74 (m, 1H), 4,04 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,88 (dd,  $J=4,3, 9,5$  Гц, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H).

**Пример 122.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**122**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**122a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**122b**)



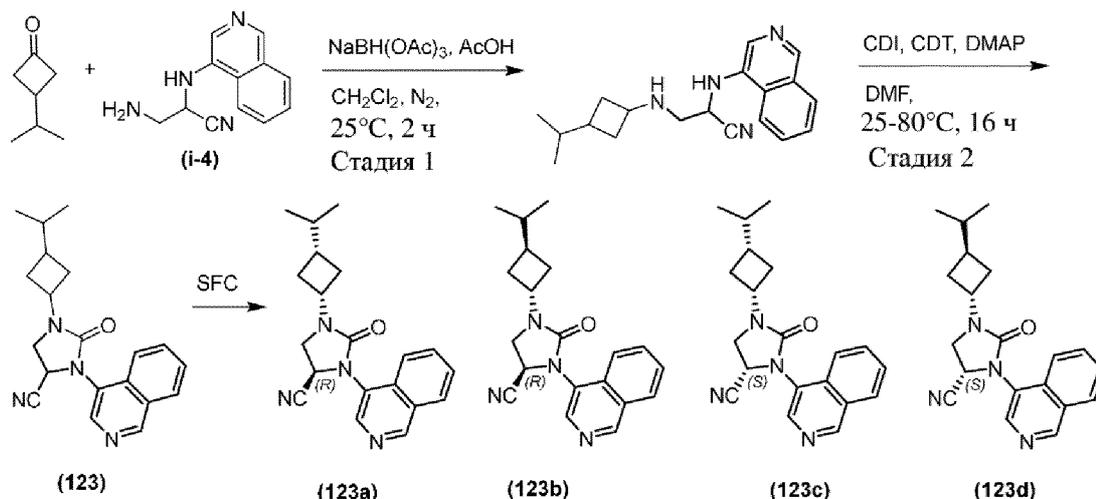
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**122**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением спиро[3.3]гептан-2-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством препаративной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [A - EtOH; B - ACN], V%: 15%, 12 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**122a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,854$  мин,  $[M+1]^+$  333,2. **SFC (способ 10):**  $t_R=1,282$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,29$  (s, 1H) 8,59 (br s, 1H) 8,08 (br d,  $J=8,07$  Гц, 1H) 7,83-7,89 (m, 1H) 7,79 (br t,  $J=7,40$  Гц, 1H) 7,65-7,72 (m, 1H) 4,93 (br dd,  $J=7,52, 4,58$  Гц, 1H) 4,41-4,52 (m, 1H) 3,98-4,06 (m, 1H) 3,91 (br dd,  $J=8,68, 4,52$  Гц, 1H) 2,27-2,42 (m, 2H) 2,14-2,25 (m, 2H) 2,11 (br t,  $J=7,21$  Гц, 2H) 1,95-2,03 (m, 2H) 1,89 (q,  $J=7,46$  Гц, 2H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**122b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,852$  мин,  $[M+1]^+$  333,2. **SFC (способ 10):**  $t_R=1,398$  мин, 99,3%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,29$  (s, 1H) 8,59 (s, 1H) 8,08 (d,  $J=8,19$  Гц, 1H) 7,83-7,89 (m, 1H) 7,79 (t,  $J=7,52$  Гц, 1H) 7,66-7,72 (m, 1H) 4,93 (dd,

$J=8,86, 4,83$  Гц, 1 H) 4,40-4,52 (m, 1 H) 3,98-4,06 (m, 1 H) 3,91 (dd,  $J=9,29, 4,89$  Гц, 1 H) 2,35-2,43 (m, 1 H) 2,28-2,35 (m, 1 H) 2,15-2,24 (m, 2 H) 2,12 (br t,  $J=7,27$  Гц, 2 H) 1,97-2,04 (m, 2 H) 1,84-1,92 (m, 2 H).

**Пример 123.** Синтез 1-(3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**123**), (*R*)-1-((*Is, 3S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**123a**), (*R*)-1-((*Ir, 3R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**123b**), (*S*)-1-((*Is, 3R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**123c**) и (*S*)-1-((*Ir, 3S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**123d**)



Рацемический 1-(3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**123**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 3-изопропилциклобутан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. **LCMS (способ 26):**  $t_R=1,541$  мин,  $[M+1]^+$  335,3,  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,29$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,79 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 4,94 (dt,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,62 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,12-3,88 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 6H).

Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 55-55%, 7 мин) с получением двух частей (части 1 и части 2). Часть 1 разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 40-40%, 8 мин) с получением двух пиков (пика 1 и пика 2). Часть 2 разделяли посредством SFC (колонка: колонка DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 50-50%, 8 мин) с получением двух пиков (пика 3 и пика 4). Примечание: цис- и транс-конфигурации подтверждали посредством 2D ЯМР; R- и S-конфигурации подтверждали по активности.

**Пик 1:** (*R*)-1-((*Is, 3S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**123a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,358$  мин,  $[M+1]^+$  335,1. **SFC (способ 11):**  $t_R=3,033$  мин, 99,7%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,33$  (br s,

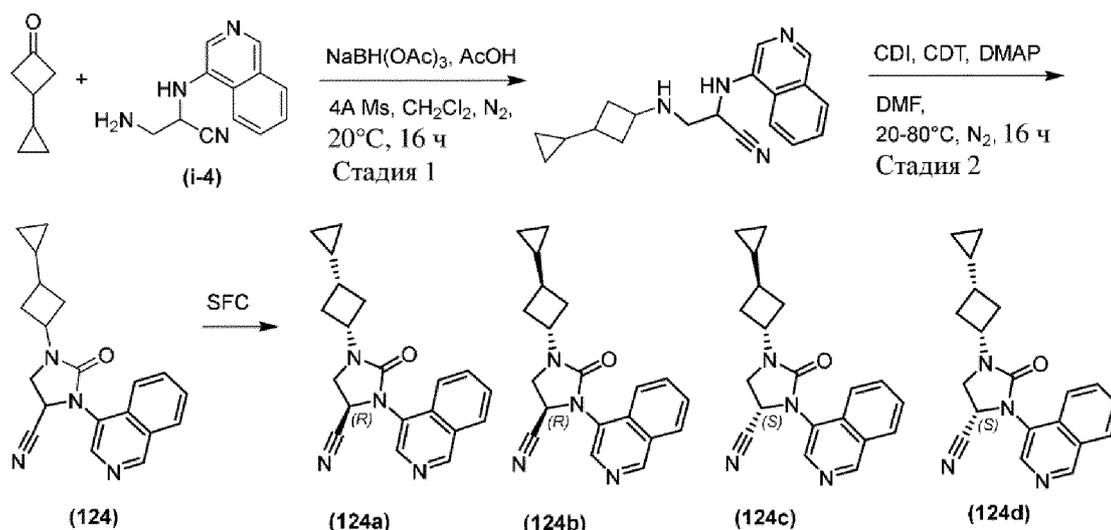
1H), 8,63 (br s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 4,96 (br dd, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,96 (dd, J=4,8, 9,4 Гц, 1H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 0,90 (dd, J=3,2, 6,6 Гц, 6H).

**Пик 2:** (R)-1-((1*r*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**123b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,347$  мин,  $[M+1]^+$  335,1. **SFC (способ 11):**  $t_R=3,402$  мин, 99,8%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 4,98 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,64 (quin, J=8,0 Гц, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, J=4,9, 9,3 Гц, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,72 (tdd, J=6,6, 10,0, 13,1 Гц, 1H), 0,93 (dd, J=3,5, 6,5 Гц, 6H).

**Пик 3:** (S)-1-((1*s*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**123c**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,358$  мин,  $[M+1]^+$  335,1. **SFC (способ 11):**  $t_R=2,664$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 4,93 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,93 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,87 (dd, J=3,2, 6,5 Гц, 6H).

**Пик 4:** (S)-1-((1*r*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**123d**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,346$  мин,  $[M+1]^+$  335,1. **SFC (способ 11):**  $t_R=2,767$  мин, 99,84%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,29$  (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 4,95 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,61 (quin, J=8,1 Гц, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,00 (dd, J=4,8, 9,4 Гц, 1H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,71 (br s, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 0,90 (dd, J=3,5, 6,6 Гц, 6H).

**Пример 124.** Синтез 1-(3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**124**), (R)-1-((1*s*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**124a**), (R)-1-((1*r*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**124b**), (S)-1-((1*r*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**124c**) и (S)-1-((1*s*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**124d**)



Рацемический 1-(3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**124**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 3-циклопропилциклобутан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. С применением разделения рацемата посредством двукратной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH; В%: 45-45%, 8 мин]) получали пик 2. С применением дополнительного разделения посредством третьей SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH; В%: 40-40%, 18 мин]) получали пик 1. С применением разделения рацемата посредством SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA, В%: 55-55%, 10 мин]) получали пик 3 и пик 4.

Примечание: цис- и транс-конфигурации подтверждали посредством 2D ЯМР; R- и S-конфигурации подтверждали по активности.

**Пик 1:** (*R*)-1-((*1s,3S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**124a**). LCMS (способ 17):  $t_{\text{R}}=2,779$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  333,2. SFC (способ 9):  $t_{\text{R}}=2,297$  мин, 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,29$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 4,93 (dd,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,36 (tt,  $J=7,6, 9,7$  Гц, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,9, 9,4$  Гц, 1H), 2,44-2,22 (m, 2H), 1,90 (qd,  $J=10,0, 15,2$  Гц, 2H), 1,82-1,68 (m, 1H), 0,81 (tq,  $J=5,0, 7,8$  Гц, 1H), 0,50-0,41 (m, 2H), 0,17-0,10 (m, 2H).

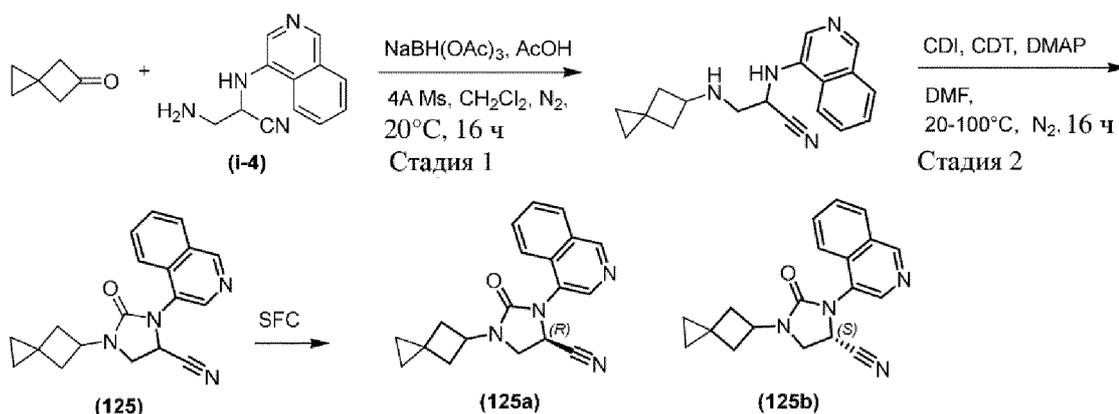
**Пик 2:** (*R*)-1-((*1r,3R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**124b**). LCMS (способ 17):  $t_{\text{R}}=2,808$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  333,2. SFC (способ 9):  $t_{\text{R}}=2,371$  мин, 99,9%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,79 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J=4,8, 8,8$  Гц, 1H), 4,73 (quin,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,98 (dd,  $J=4,8, 9,3$  Гц, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,06-0,94 (m, 1H), 0,50 (br d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 0,13 (br d,  $J=4,8$  Гц, 2H).

**Пик 3:** (*S*)-1-((*1r,3S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**124c**). LCMS (способ 17):  $t_{\text{R}}=2,803$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  333,2.

**SFC (способ 9):**  $t_R=2,939$  мин, 99,9%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,73 (quin,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,98 (dd,  $J=4,9, 9,3$  Гц, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 1H), 0,55-0,46 (m, 2H), 0,13 (br d,  $J=4,4$  Гц, 2H).

**Пик 4:** (*S*)-1-((*1s,3R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**124d**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,801$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  333,2. **SFC (способ 9):**  $t_R=3,375$  мин, 100%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,9, 9,3$  Гц, 1H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,90 (qd,  $J=10,0, 15,2$  Гц, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 1H), 0,51-0,38 (m, 2H), 0,14 (q,  $J=5,0$  Гц, 2H).

**Пример 125.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**125**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**125a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**125b**)



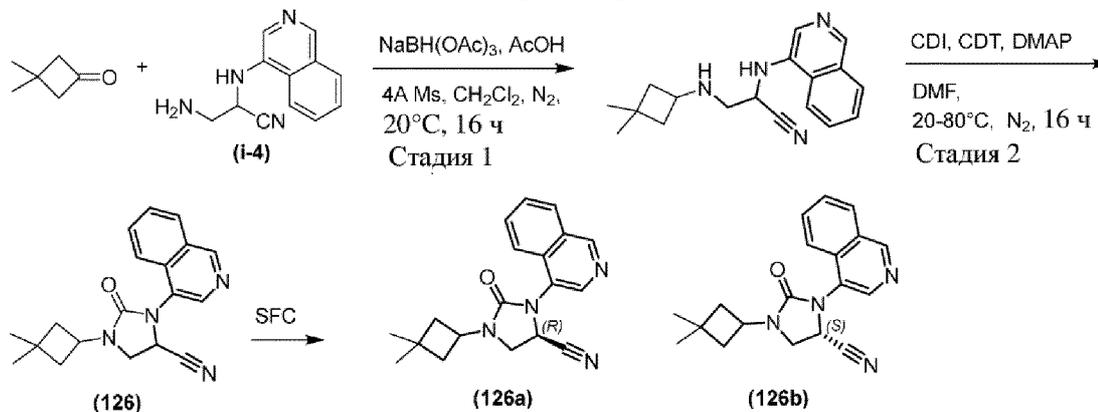
Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**125**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением спиро[2.3]гексан-5-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH], В%: 40-40%, 6 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**125a**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,669$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  319,2. **SFC (способ 14):**  $t_R=1,829$  мин, 99,9%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,80 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 4,97 (dd,  $J=4,8, 8,7$  Гц, 1H), 4,87 (quin,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 2,56 (ddd,  $J=8,4, 11,1, 19,6$  Гц, 2H), 2,41-2,18 (m, 2H), 0,63-0,55 (m, 2H), 0,54-0,46 (m, 2H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**125b**). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,666$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  319,2. **SFC (способ 14):**  $t_R=1,681$  мин, 100%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,30$  (br d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 8,87-8,39 (m, 1H), 8,08 (br d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H),

4,97 (br s, 1H), 4,86 (quin,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 2,55 (ddd,  $J=8,1, 11,3, 19,7$  Гц, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,54-0,45 (m, 2H).

**Пример 126.** Синтез (3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**126**), (*R*)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**126a**) и (*S*)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**126b**)

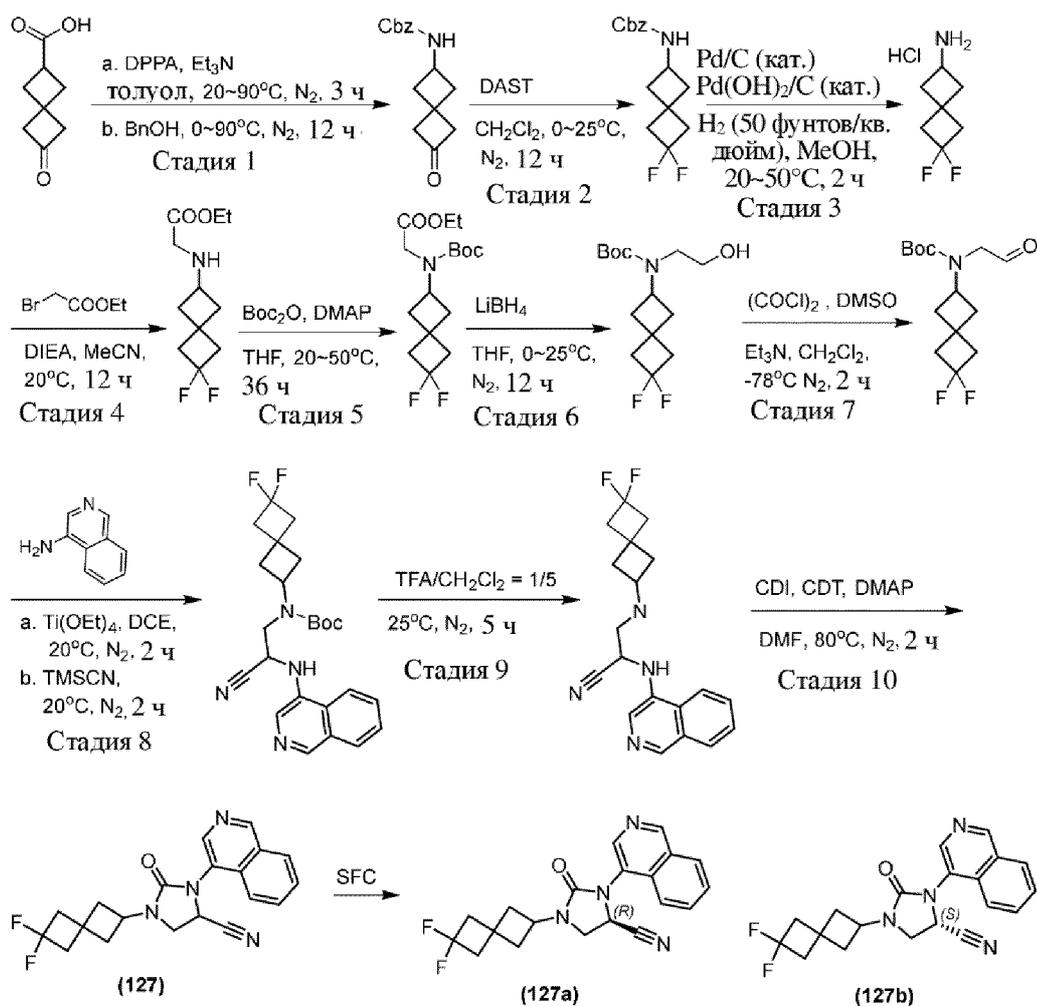


Рацемический (3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**126**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 3,3-диметилциклобутан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: Neu - ACN, V%: 40-40%, 7 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**126a**). **LCMS (способ 2):**  $t_{\text{R}}=2,750$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  321,2. **SFC (способ 13):**  $t_{\text{R}}=1,824$  мин, 100%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,79 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,60 (quin,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,9, 9,3$  Гц, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

**Пик 2:** (*S*)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**126b**). **LCMS (способ 2):**  $t_{\text{R}}=2,745$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  321,2. **SFC (способ 13):**  $t_{\text{R}}=2,351$  мин, 100%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,80 (dt,  $J=0,8, 7,6$  Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J=4,9, 8,9$  Гц, 1H), 4,60 (quin,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,9, 9,3$  Гц, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

**Пример 127.** Синтез 1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**127**), (*R*)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**127a**) и (*S*)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**127b**)



Стадия 1. К раствору 6-окоспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (10,0 г, 64,87 ммоль, 1,0 экв.), Et<sub>3</sub>N (7,9 г, 77,84 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (250 мл) добавляли по каплям дифенилфосфорилазид (21,4 г, 77,84 ммоль, 1,2 экв.) при 20°C. Раствор перемешивали при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 ч и затем при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2,5 ч. К раствору добавляли по каплям BnOH (8,4 г, 77,84 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Раствор перемешивали при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 ч и затем при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали раствором лимонной кислоты (200 мл), NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и соевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 100 g SepaFlash® Silica Flash, элюент в виде градиента 20~30% этилацетат/петролейный эфир при 200 мл/мин) с получением бензил(6-окоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,42-7,29 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,36-4,15 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H).

Стадия 2. К смеси бензил(6-окоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (10,0 г, 38,57 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) добавляли по каплям DAST (18,6 г, 115,69 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали с помощью

EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 82/18 до 4/1) с получением бензил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

Стадия 3. К смеси  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (2,0 г, катализатор) и  $\text{Pd}/\text{C}$  (2,0 г, катализатор) в MeOH (100 мл) добавляли раствор бензил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (16,0 г, 56,87 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере  $\text{H}_2$  (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 4 ч. Смесь фильтровали, к фильтрату добавляли HCl/MeOH (4,0 н., 3 мл) и смесь концентрировали с получением гидрохлорида 6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-амина.

Стадия 4. К смеси гидрохлорида 6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-амина (6,0 г, 32,67 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (12,7 г, 98,01 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (100 мл) добавляли этил-2-бромацетат (3,8 г, 22,87 ммоль, 0,8 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением остатка и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (жидкая фаза: [A - петролейный эфир; B - EtOH/EtOAc=1/3, 0,5%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ], B%: 20-40%) с получением этил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)глицината.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =4,23-4,15 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,63-2,44 (m, 4H), 2,35 (ddd,  $J$ =2,8, 7,0, 9,6 Гц, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,79-1,56 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 3H).

Стадия 5. К смеси этил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)глицината (4,5 г, 19,29 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (8,5 г, 38,58 ммоль, 2,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли DMAP (500 мг, катализатор) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 36 ч. Смесь концентрировали с получением остатка и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=10/1 ~ 5/1) с получением этил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)глицината.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =4,63-4,43 (m, 1H), 4,19 (q,  $J$ =7,1 Гц, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 2,62 (br t,  $J$ =12,1 Гц, 2H), 2,51 (br t,  $J$ =12,3 Гц, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,14 (br s, 2H), 1,48-1,38 (m, 9H), 1,30-1,25 (m, 3H).

Стадия 6. К смеси этил-N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)глицината (2,0 г, 6,00 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли порциями  $\text{LiBH}_4$  (392 мг, 18,0 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$  при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили ацетоном (1 мл) при 0°C, разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и добавляли лимонную кислоту (2,0 г). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=3/1 ~ 2/1) с получением трет-бутил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =4,31-4,06 (m, 1H), 3,69 (br t,  $J$ =5,3 Гц, 2H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,62 (br t,  $J$ =12,1 Гц, 2H), 2,53 (br t,  $J$ =12,2 Гц, 2H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,27-2,17 (m,

2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 7. К смеси  $(\text{COCl})_2$  (914 мг, 7,20 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавляли DMSO (1,1 г, 14,40 ммоль, 3,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор трет-бутил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)(2-гидроксиэтил)карбамата (1,6 г, 4,80 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. К смеси добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,4 г, 24,00 ммоль, 5,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью 0,5 М  $\text{HCl}$  (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)(2-оксоэтил)карбамата, который применяли без дополнительной очистки.

Стадия 8. К смеси трет-бутил(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)(2-оксоэтил)карбамата (1,5 г, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) и изохинолин-4-амин (746 мг, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) добавляли  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (2,4 г, 10,36 ммоль, 2,0 экв.) при  $20^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли по каплям  $\text{TMSCN}$  (1,5 г, 15,54 ммоль, 3,0 экв.) при  $20^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл x 5). Затем фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 3/2 до 2/3) с получением трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =8,82 (s, 1H), 7,99-7,87 (m, 3H), 7,72 (dt,  $J$ =1,3, 7,7 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,67-6,31 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,81 (dd,  $J$ =3,6, 15,0 Гц, 1H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 9. Смесь трет-бутил(2-циано-2-(изохинолин-4-иламино)этил)(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (1,5 г, 3,38 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и TFA (2 мл) перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляли 10% раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), pH довели до 8 и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила, который применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ 31):  $t_R$ =0,720 мин,  $[\text{M}+1]^+$  343,2.

Стадия 10. Смесь 3-((6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-2-(изохинолин-4-иламино)пропаннитрила (150 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.), CDI (142 мг, 0,88 ммоль, 2,0 экв.) CDT (142 мг, 0,88 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (20 мг, катализатор) в DMF (5 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывали

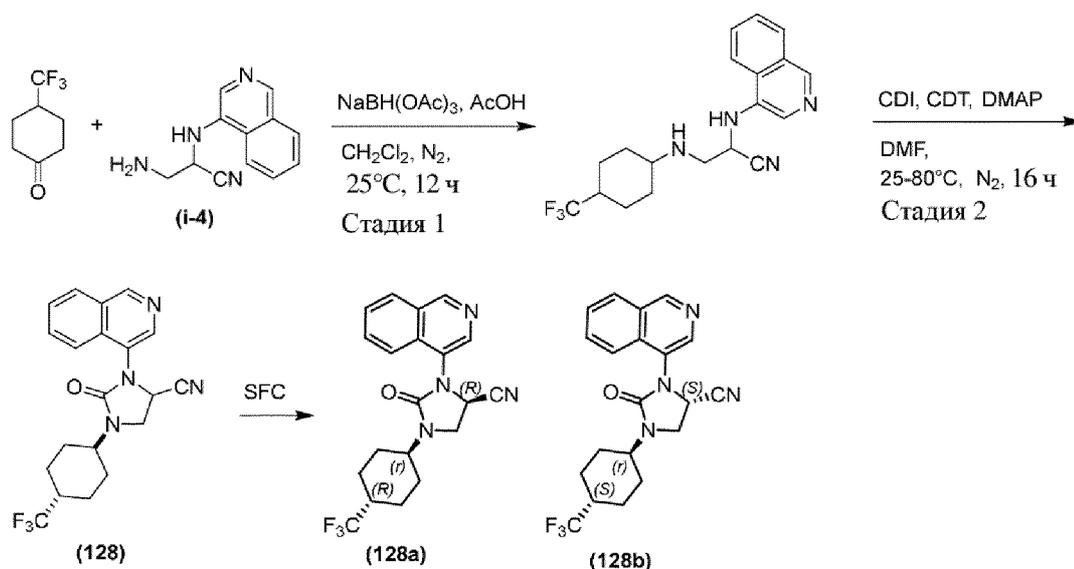
солевым раствором (5 мл x 3), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 75 мм x 30 мм, 3 мкм; жидкая фаза: [А - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В - ACN], В%: 30-50%, 8 мин]) с получением рацемического 1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**127**). LCMS (способ 2): t<sub>R</sub>=2,716 мин, [M+1]<sup>+</sup> 369,1. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 4,95 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,52 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,92 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 2,71 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 4H).

Рацемический 1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил разделяли посредством препаративной SFC (колонка: Chiralpak IH-3, 100 мм x 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO<sub>2</sub>, В: IPA (0,1% IPAм, объем/объем), 0-2,4 мин: 10-50%, 2,4-3,4 мин: 50-50%, 3,4-4 мин: 50-10%) с получением 2 пиков.

**Пик 1:** (*R*)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**127a**). LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=2,159 мин, [M+1]<sup>+</sup> 369,1. SFC (способ 9): t<sub>R</sub>=1,973 мин, 99,93%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,94 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,52 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,92 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 3,65-3,24 (m, 1H), 2,71 (br t, J=12,1 Гц, 2H), 2,61 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 2,51-2,39 (m, 4H).

**Пик 2:** (*S*)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**127b**). LCMS (способ 13): t<sub>R</sub>=2,158 мин, [M+1]<sup>+</sup> 369,1. SFC (способ 9): t<sub>R</sub>=2,549 мин, 99,90%. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,94 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 1H), 4,52 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,92 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 3,65-3,24 (m, 1H), 2,71 (br t, J=12,1 Гц, 2H), 2,61 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 2,51-2,39 (m, 4H).

**Пример 128.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила (**128**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила (**128a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*r*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила (**128b**)

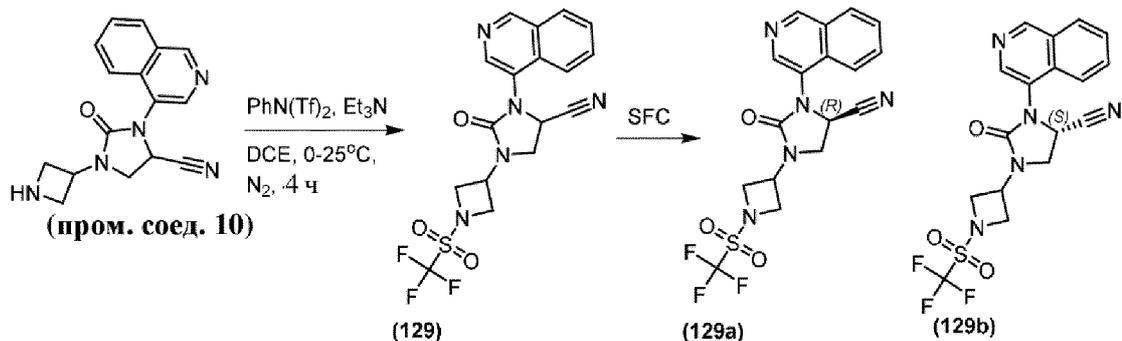


Рацемический транс-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрил **(128)** получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 4-(трифторметил)циклогексан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH, В%: 33-33%, 4 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*R*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрил **(128a)**. **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,230$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  389,1. **SFC (способ 16):**  $t_R=3,536$  мин, 100%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,33$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 5,34 (dd,  $J=4,1, 8,9$  Гц, 1H), 4,16 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,97 (dd,  $J=4,2, 9,6$  Гц, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 2,44 (td,  $J=5,1, 10,5$  Гц, 1H), 2,16-2,02 (m, 3H), 2,01-1,74 (m, 6H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1*R*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрил **(128b)**. **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,230$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  389,1. **SFC (способ 16):**  $t_R=3,833$  мин, 99,72%.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,91 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,79 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,32 (dd,  $J=4,1, 8,9$  Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,95 (dd,  $J=4,2, 9,6$  Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,41 (dt,  $J=4,8, 10,3$  Гц, 1H), 2,14-2,00 (m, 3H), 2,00-1,73 (m, 5H).

**Пример 129.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила **(129)**, (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила **(129a)** и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила **(129b)**



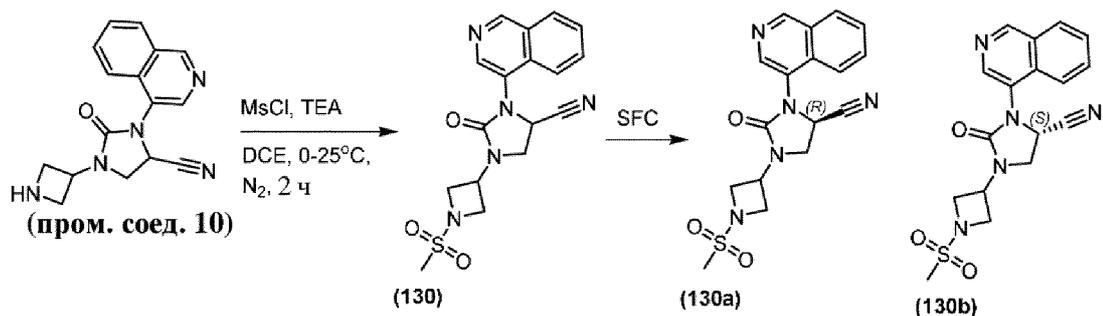
К смеси 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**) (2,0 г, 6,82 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,4 г, 34,09 ммоль, 5,0 экв.) в DCE (25 мл) добавляли раствор N-фенил-бис(трифторметансульфонимида ( $\text{Tf}_2\text{NPh}$ ) (2,7 г, 7,50 ммоль, 1,1 экв.) в DCE (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $0-25^\circ\text{C}$  в течение 4 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт сначала очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 100/0 до 10/90) и затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; B - ACN], B%: 30-50%, 8 мин]) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**129**). Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мм x 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA; B%: 50-50%, 6 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**129a**). LCMS (способ 31):  $t_{\text{R}}=2,742$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  426,1. SFC (способ 17):  $t_{\text{R}}=1,489$  мин, 100%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,89 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 5,56 (dd,  $J=4,5, 9,0$  Гц, 1H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**129b**). LCMS (способ 31):  $t_{\text{R}}=2,736$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  426,1. SFC (способ 17):  $t_{\text{R}}=1,645$  мин, 99,73%.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9,40$  (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,89 (ddd,  $J=1,2, 7,0, 8,3$  Гц, 1H), 7,79 (dt,  $J=1,0, 7,5$  Гц, 1H), 5,56 (dd,  $J=4,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,91 (ddd,  $J=2,3, 6,1, 8,3$  Гц, 1H), 4,72-4,61 (m, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H).

**Пример 130.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**130**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**130a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила (**130b**)

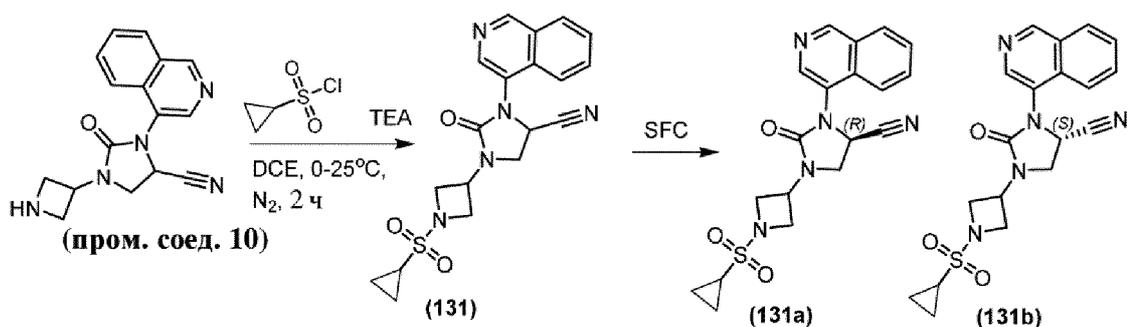


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**130**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 129, с применением метансульфонилхлорида вместо N-фенил-бис(трифторметансульфонимид). Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; B%: 35-35%, 25 мин]) с получением двух пиков. Соединения, соответствующие пику 1 и пику 2, дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; B - ACN], B%: 20-50%, 8 мин]).

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**130a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,111$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 372,1. **SFC (способ 18):**  $t_R=3,133$  мин, 99,92%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,39$  (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,89 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 5,57 (dd,  $J=4,4, 8,9$  Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,10 (s, 3H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**130b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,109$  мин, [M+1]<sup>+</sup> 372,1. **SFC (способ 18):**  $t_R=3,569$  мин, 99,29%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,89 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 5,56 (dd,  $J=4,5, 9,0$  Гц, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,12 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,10 (s, 3H).

**Пример 131.** Синтез 1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**131**), (*R*)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**131a**) и (*S*)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**131b**)

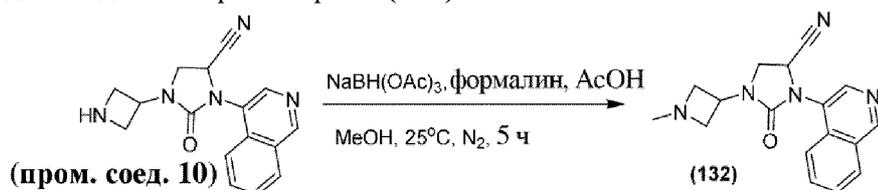


Рацемический 1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**131**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 129, с применением циклопропансульфонилхлорида вместо N-фенилбис(трифторметансульфонимид). Рацемат сначала очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В - АСN], В%: 20-50%, 10 мин]) и затем разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA; В%: 50-50%, 10 мин) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**131a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,282$  мин,  $[M+1]^+$  398,2. **SFC (способ 19):**  $t_R=2,200$  мин, 100%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,88 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,55 (br dd,  $J=4,2, 8,8$  Гц, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,35 (br t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,31-4,23 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,05 (br t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,87 (br dd,  $J=3,2, 7,9$  Гц, 1H), 1,13-1,04 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 2H)

**Пик 2:** (*S*)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**131b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,286$  мин,  $[M+1]^+$  398,2. **SFC (способ 19):**  $t_R=2,813$  мин, 99,52%. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,89 (dt,  $J=1,1, 7,7$  Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,55 (dd,  $J=4,4, 9,1$  Гц, 1H), 4,79 (quin,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,35 (dd,  $J=6,8, 8,6$  Гц, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,05 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,88 (tt,  $J=4,8, 7,9$  Гц, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 2H).

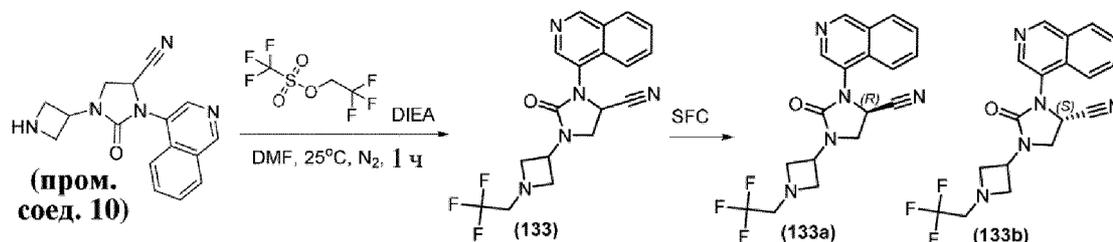
**Пример 132.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**132**)



К смеси 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (пром. соед. 10) (100 мг, неочищенный, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли формалин (276 мг, 37%, 3,41 ммоль, 10,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (289 мг, 1,36 ммоль, 4,0 экв.) и AcOH (0,2 мл) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в

течение 5 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь непосредственно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 мм x 25 мм, 5 мкм; жидкая фаза: [А - 10 mM  $NH_4HCO_3$  в  $H_2O$ ; В -  $ACN$ ], В%: 5-35%, 10 мин]) с получением 3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**132**). **LCMS (способ 36)**:  $t_R=1,370$  мин,  $[M+1]^+$  308,2.  **$^1H$  ЯМР**: (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,87 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 5,52 (dd,  $J=4,3, 8,9$  Гц, 1H), 4,43 (t,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,21 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J=4,3, 9,5$  Гц, 1H), 3,48 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,20 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,26 (s, 3H).

**Пример 133.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**133**), (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**133a**) и (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**133b**)



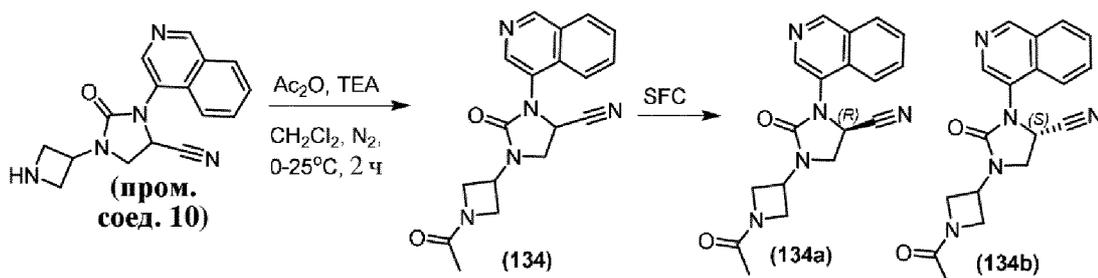
К смеси 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**) (340 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (404 мг, 1,74 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (449 мг, 3,48 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=от 100/0 до 10/90) и дополнительно очищали посредством препаративной TLC (EtOAc) с получением рацемического с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**133**). Рацемический продукт очищали посредством SFC (колонка: (s, s) WHELK-O1 (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 0,1%  $NH_3H_2O$  IPA; В%: 50-50%, 12 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**133a**). **LCMS (способ 31)**:  $t_R=2,474$  мин,  $[M+1]^+$  376,2. **SFC (способ 1)**:  $t_R=1,484$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР**: (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,91 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 5,38 (dd,  $J=4,4, 9,0$  Гц, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,29 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,15 (dd,  $J=4,3, 9,6$  Гц, 1H), 3,80 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,74 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 3,64 (td,  $J=7,2, 11,7$  Гц, 2H), 3,22 (q,  $J=9,6$  Гц, 2H).

**Пик 2:** (*S*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**133b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,458$  мин,  $[M+1]^+$  376,2. **SFC (способ 1):**  $t_R = 1,649$  мин, 99,78%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,79 (dt,  $J=1,0, 7,6$  Гц, 1H), 5,38 (dd,  $J=4,3, 9,1$  Гц, 1H), 4,65 (quin,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,15 (dd,  $J=4,4, 9,6$  Гц, 1H), 3,80 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,64 (td,  $J=7,2, 11,8$  Гц, 2H), 3,22 (q,  $J=9,7$  Гц, 2H).

**Пример 134.** Синтез 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**134**), (*R*)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**134a**) и (*S*)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**134b**)



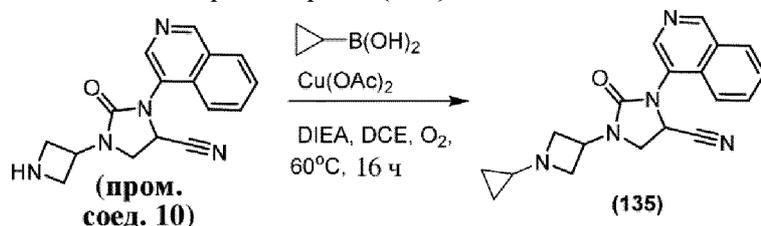
К смеси 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**) (400 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) и ТЕА (552 мг, 5,45 ммоль, 4,0 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (3,5 мл) добавляли раствор  $Ac_2O$  (139 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (0,5 мл) при  $0^\circ C$  и реакционную смесь перемешивали при  $0-25^\circ C$  в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  (5 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc$ =от 100/0 до 30/70) с получением рацемического 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**134**). Рацемат очищали посредством хиральной SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $NH_3 \cdot H_2O$  МЕОН; В%: 60-60%, 15 мин]) с получением двух пиков. Соединения, соответствующие пику 1 и пику 2, дополнительно дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [А - 10 мМ  $NH_4HCO_3$  в  $H_2O$ ; В -  $ACN$ ], В%: 20-40%, 8 мин]).

**Пик 1:** (*R*)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**134a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=1,954$  мин,  $[M+1]^+$  336,2. **SFC (способ 20):**  $t_R=2,351$  мин, 99,96%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,78 (dt,  $J=1,0, 7,6$  Гц, 1H), 5,55 (td,  $J=4,2, 8,1$  Гц, 1H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 4,21 (q,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,17-4,00 (m, 3H), 1,80 (d,  $J=3,1$  Гц, 3H).

**Пик 2:** (*S*)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**134b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=1,957$  мин,  $[M+1]^+$  336,2. **SFC (способ 20):**  $t_R=3,868$  мин, 99,95%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H),

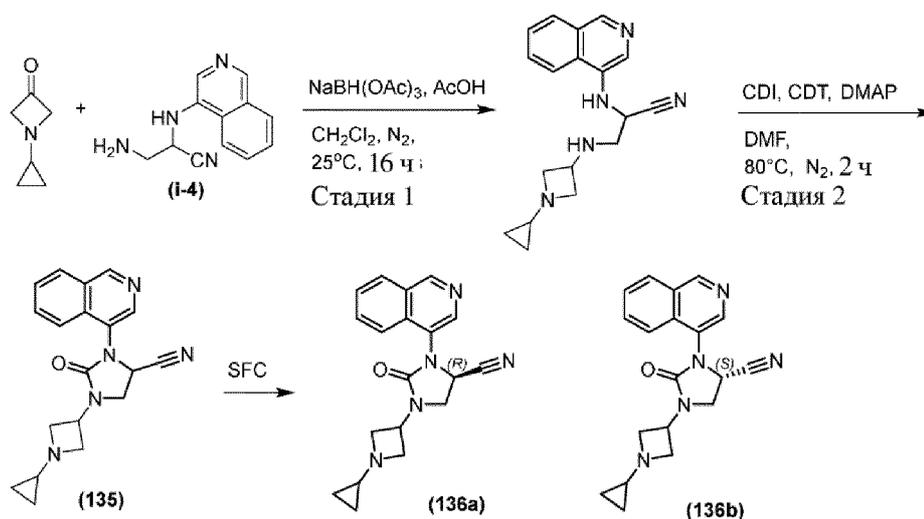
8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,88 (dt,  $J=1,1, 7,6$  Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 5,55 (td,  $J=4,1, 8,2$  Гц, 1H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 2H), 4,21 (q,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,17-4,00 (m, 3H), 1,80 (d,  $J=3,1$  Гц, 3H).

**Пример 135.** Синтез 1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**135**)



Смесь 1-(азетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 10**) (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), циклопропилбороновой кислоты (117 мг, 1,36 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (248 мг, 1,36 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (176 мг, 1,36 ммоль, 2,0 экв.) в DCE (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{O}_2$  (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством безводной системы (колонка: NP-2; жидкая фаза: [A - гептан; B - EtOH], B%: 20-95%, 15 мин]) с получением рацемического 1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**135**), который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18, 100 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A - 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; B - ACN], B%: 15-45%, 10 мин]). **LCMS (способ 17):**  $t_R=2,305$  мин,  $[\text{M}+1]^+$  334,2.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 4,97 (dd,  $J=4,7, 8,8$  Гц, 1H), 4,67 (td,  $J=6,3, 12,7$  Гц, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,51 (td, , 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 0,45 (br d, 4H).

**Пример 136.** Синтез 1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**135**), (R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**136a**) и (S)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**136b**)

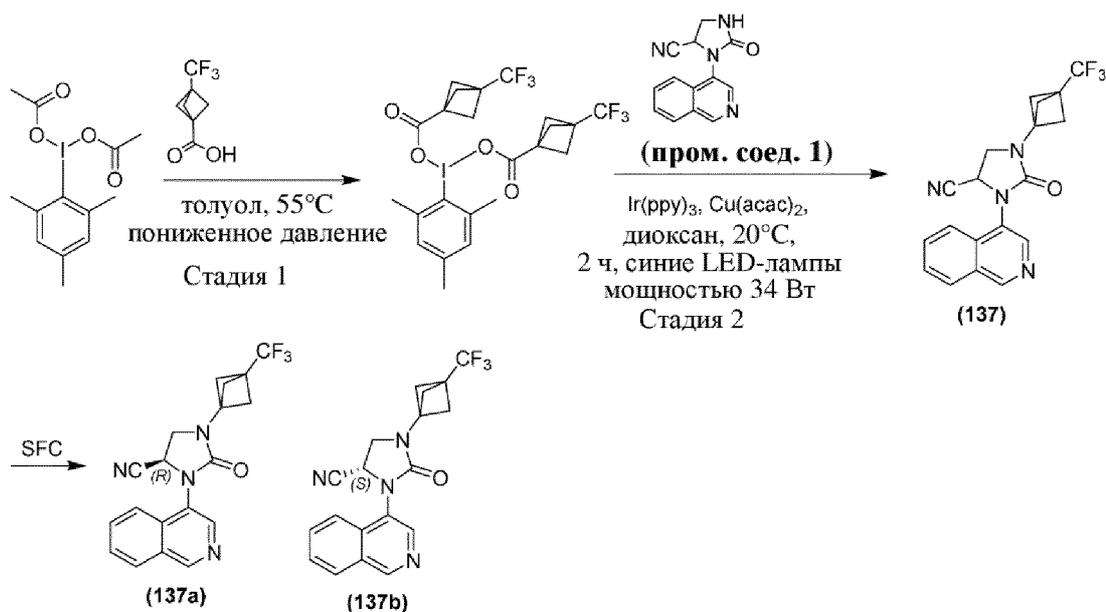


Рацемический 1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**135**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 1-циклопропилазетидин-3-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством SFC (колонка: (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [Neu - EtOH]; В%: 40-40%, 5 мин]) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**136a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,220$  мин,  $[M+1]^+$  334,1, **SFC (способ 1):**  $t_R=1,298$  мин, 100,0%, **Н ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 5,37 (dd,  $J=4,4, 9,0$  Гц, 1H), 4,56 (quin,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=4,4, 9,5$  Гц, 1H), 3,75-3,51 (m, 4H), 2,05 (tt,  $J=3,5, 6,8$  Гц, 1H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,43-0,33 (m, 2H).

**Пик 2:** (S)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**136b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,217$  мин,  $[M+1]^+$  334,1, **SFC (способ 1):**  $t_R=1,429$  мин, 98,9%, **Н ЯМР:** (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta=9,33$  (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,23 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,90 (dt,  $J=0,9, 7,7$  Гц, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 5,37 (dd,  $J=4,4, 9,0$  Гц, 1H), 4,56 (quin,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,24 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,12 (dd,  $J=4,4, 9,6$  Гц, 1H), 3,76-3,47 (m, 4H), 2,04 (tt,  $J=3,5, 6,7$  Гц, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,43 (br s, 1H), 0,43-0,33 (m, 1H).

**Пример 137.** Синтез 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**137**); (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**137a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**137b**)



Стадия 1. В колбу загружали 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (913 мг, 5,07 ммоль, 2,05 экв.), мезитил- $\lambda^3$ -йодандиилдиацетат (900 мг, 2,47 ммоль, 1,00 экв.) и толуол (135 мл). Колбу подсоединяли к роторному испарителю с водяной баней, нагретой до 55°C, и удаляли летучие вещества в течение периода времени, составляющего ~10 мин. В колбу добавляли вторую аликвоту толуола объемом 90 мл и повторяли стадию выпаривания. Стадию выпаривания повторяли еще два раза, используя каждый раз 75 мл толуола. После дополнительного удаления остаточного толуола в высоком вакууме получали мезитил- $\lambda^3$ -йодандиил-бис(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат). <sup>1</sup>H ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =7,10 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 12H).

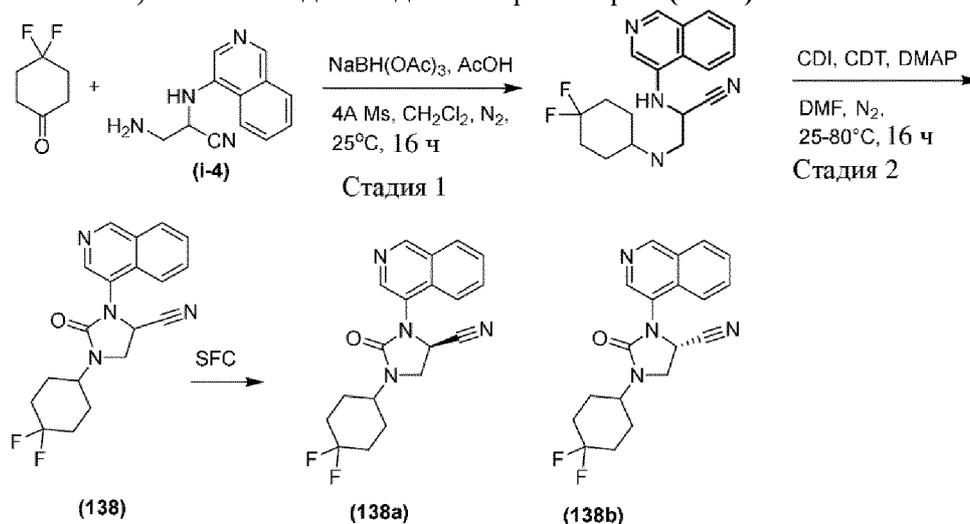
Стадия 2. Раствор 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (200 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.), мезитил- $\lambda^3$ -йодандиил-бис(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат) (507 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.), Ir(ppy)<sub>3</sub> (13 мг, 0,02 ммоль, 0,02 экв.), Cu(acac)<sub>2</sub> (110 мг, 0,42 ммоль, 0,5 экв.) и диоксана (12 мл) дегазировали посредством барботирования азотом в течение 5 минут и облучали с применением синих LED-ламп мощностью 34 Вт (с расстояния 3 см, при охлаждении вентилятором для поддержания температуры реакционной смеси на уровне 20°C) в течение 6 ч при перемешивании. Раствор выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем смесь перемешивали со смолой LS\_2000 на основе тиомочевины (10,0 г) при 25°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством MPLC (петролейный эфир/EtOAc=100~0%) с получением рацемического 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**137**). Рацемический продукт очищали посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для ACN ((0,1% IPAm)); градиент: В%=15%, изократический режим элюирования; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм;

температура колонки: 35 градусов по Цельсию; обратное давление системы: 120 бар) с получением двух пиков.

**Пик 1:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**137a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,25$  мин,  $[M+1]^+$  373,1. **SFC (способ 13):**  $t_R=1,28$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,89 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 5,51 (dd,  $J=4,2, 8,9$  Гц, 1H), 4,06 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,92 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H), 2,43-2,32 (m, 6H).

**Пик 2:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**137b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,25$  мин,  $[M+1]^+$  373,1. **SFC (способ 13):**  $t_R=1,46$  мин, 99,6%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,90 (dt,  $J=1,1, 7,6$  Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 5,50 (dd,  $J=4,1, 9,0$  Гц, 1H), 4,06 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,92 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H), 2,43-2,33 (m, 6H).

**Пример 138.** 1-(4,4-Дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138**), (R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138a**) и (S)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138b**)



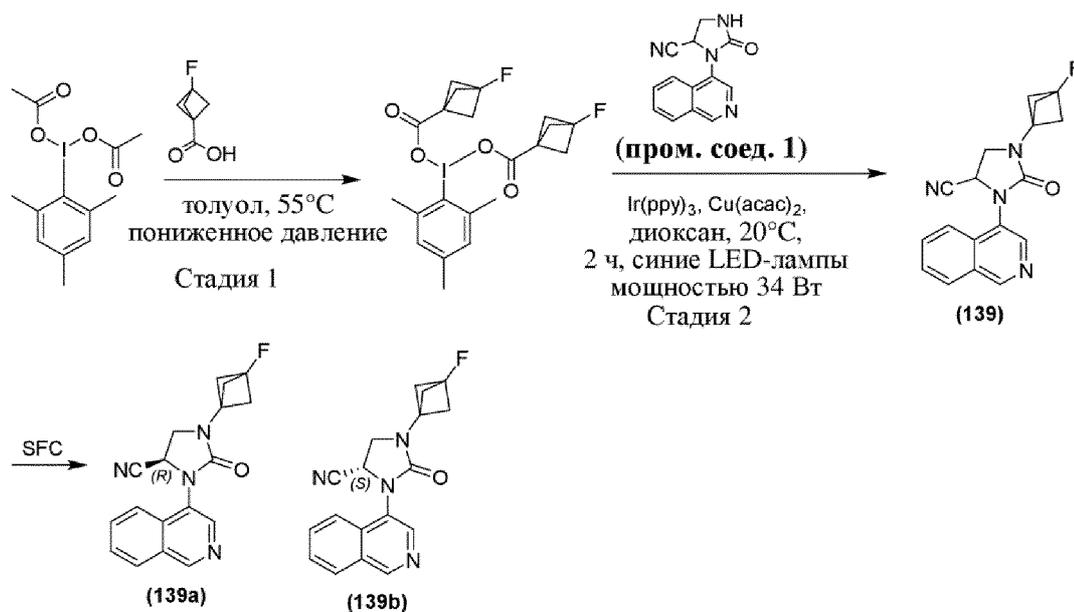
Рацемический 1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 120, с применением 4,4-дифторциклогексан-1-она вместо 3-метилциклобутан-1-она. Рацемат разделяли посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [Neu - ACN], В%: [45-45%, 5 мин]) с получением двух пиков. Соединение, соответствующее пику 1, дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 мм x 40 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [вода (FA) - ACN], В%: [15-45%, 8 мин]) с получением (R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**145a**), и соединение, соответствующее пику 2, дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 200 \* 40 мм \* 10 мкм; жидкая фаза: [вода (FA) - ACN], В%: [25-50%, 8 мин]) с получением (S)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**145b**).

**Пик 1:** (R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138a**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,06$  мин,  $[M+1]^+$  357,1. **SFC (способ 13):**  $t_R=0,52$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,78 (dt,  $J=1,1, 7,5$  Гц, 1H), 5,49 (dd,  $J=4,3, 8,8$  Гц, 1H), 4,03 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,88 (dd,  $J=4,3, 9,5$  Гц, 2H), 2,15-1,77 (m, 8H)

**Пик 2:** (S)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**138b**). **LCMS (способ 1):**  $t_R=2,06$  мин,  $[M+1]^+$  357,1. **SFC (способ 13):**  $t_R=0,80$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,37$  (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,78 (dt,  $J=1,1, 7,5$  Гц, 1H), 5,49 (dd,  $J=4,3, 8,8$  Гц, 1H), 4,03 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,89 (dd,  $J=4,3, 9,5$  Гц, 2H), 2,16-1,77 (m, 8H)

**Пример 139.** 1-(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139a**), (R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139a**) и (S)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139b**)



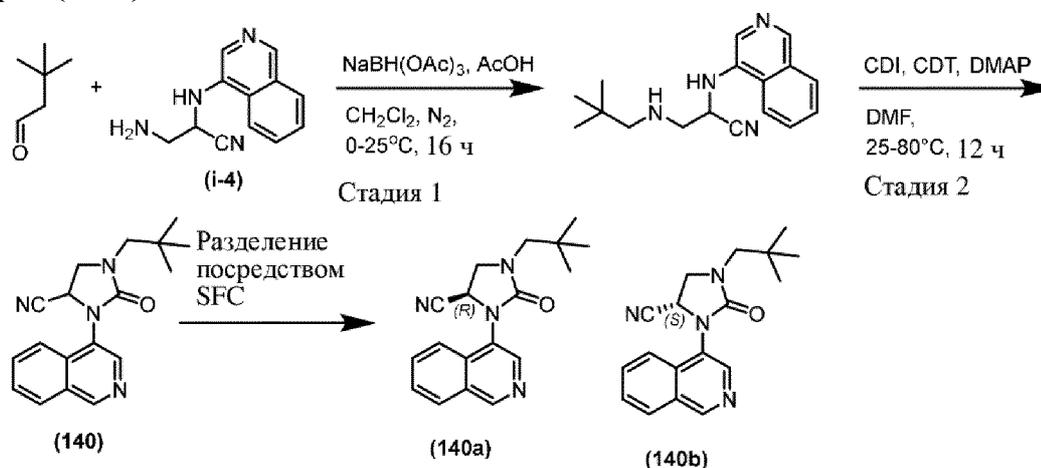
Рацемический 1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 144, с применением 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты вместо 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты. Ахиральную очистку осуществляли посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 0/1) с последующим растиранием (петролейный эфир/EtOAc=10/1). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонок: ChiralPak IH, 250 \* 30 мм, 10 мкм; жидкая фаза: [A: CO<sub>2</sub>, B: ACN: .25-.25%, 20 мин]) получали 2 пика.

**Пик 1:** (R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139a**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,51$  мин,  $M+1$  (323,2); **SFC (способ 13):**  $t_R=1,55$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55

(s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,78 (td,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1H), 5,50 (dd,  $J=8,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,03 (dd,  $J=9,5, 8,9$  Гц, 1H), 3,89 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H), 2,49-2,43 (m, 6H).

**Пик 2:** (S)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**139b**). **LCMS (способ 31):**  $t_R=2,51$  мин,  $M+1$  (323,2); **SFC (способ 13):**  $t_R=1,74$  мин, 100,0%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*6)  $\delta=9,38$  (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,78 (td,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1H), 5,50 (dd,  $J=8,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,03 (dd,  $J=9,5, 8,9$  Гц, 1H), 3,89 (dd,  $J=4,1, 9,5$  Гц, 1H), 2,49-2,43 (m, 6H).

**Пример 140.** 3-(Изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140**), (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140a**) и (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140b**)

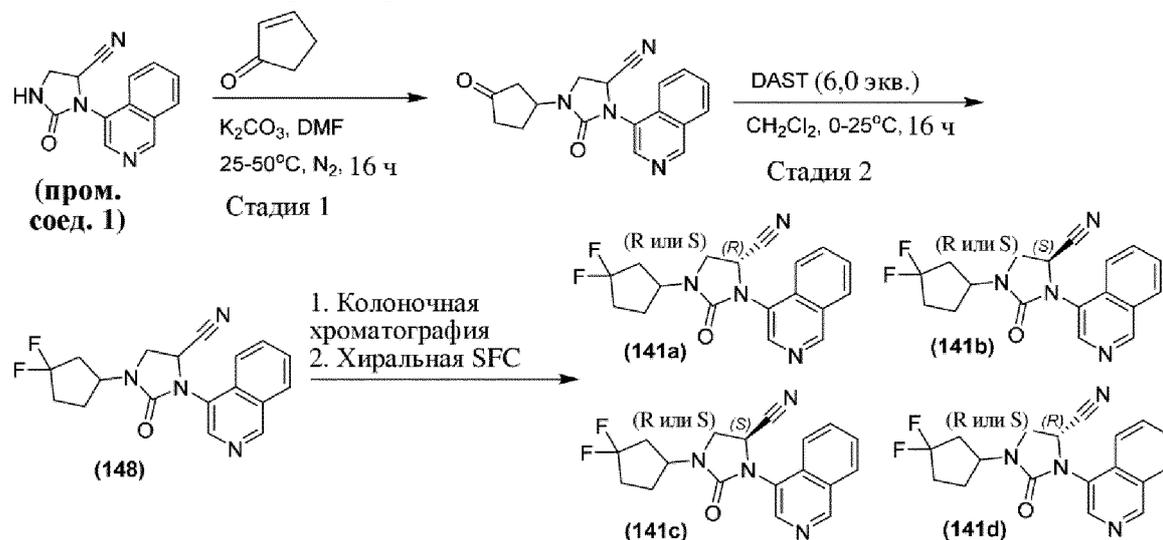


Рацемический 3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140**) получали способом, аналогичным применяемому в примере 127, с применением 3,3-диметилбутанала вместо 3-метилциклобутан-1-она. Ахиральную очистку осуществляли с применением MPLC (петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 0/1, 40 мл/мин). С применением хирального разделения рацемата посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [Neu - ACN], В%: 27-27%, 6 мин]) получали 2 пика.

**Пик 1:** (S)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140b**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,12$  мин,  $M+1$  (309,1); **SFC (способ 46):**  $t_R=3,24$  мин, 99,8%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,92 (dd,  $J=8,4, 4,3$  Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,33 (d,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,97 (d,  $J=14,1$  Гц, 1H), 1,08 (s, 9H)

**Пик 2:** (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**140a**). **LCMS (способ 13):**  $t_R=2,12$  мин,  $M+1$  (309,1); **SFC (способ 46):**  $t_R=3,50$  мин, 99,5%;  **$^1H$  ЯМР:** (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta=9,30$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,92 (dd,  $J=8,4, 4,3$  Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,33 (d,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,97 (d,  $J=14,1$  Гц, 1H), 1,08 (s, 9H).

**Пример 141.** 1-(3,3-Дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141**), (R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141a**); (R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141b**); (S)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141c**); (S)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141d**)



Стадия 1. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила (**пром. соед. 1**) (3,5 г, 14,69 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) добавляли циклопент-2-ен-1-он (2,4 г, 29,38 ммоль, 2,0 экв.),  $K_2CO_3$  (4,1 г, 29,38 ммоль, 2,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (**этилацетат**) с получением остатка, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18, 250 мм x 80 мм, 10 мкм); жидкая фаза: [A -  $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$ ); B - ACN], B%: 5-35%, 20 мин] с получением 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклопентил)имидазолидин-4-карбонитрила.  $^1H$  ЯМР: (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =9,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 4,97 (ddd, J=2,8, 4,5, 8,7 Гц, 1H), 4,73-4,56 (m, 1H), 4,02 (td, J=8,9, 14,1 Гц, 1H), 3,89 (td, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,52-2,26 (m, 4H), 2,22-2,07 (m, 1H).

Стадия 2. К смеси 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-оксоциклопентил)имидазолидин-4-карбонитрила (1,0 г, 3,12 ммоль, 1,0 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (30 мл) добавляли DAST (3,0 г, 18,72 ммоль, 6,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл), экстрагировали с помощью  $CH_2Cl_2$  (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. С применением

очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) получали 1-(3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил (**141**) в виде двух рацемических диастереомеров.

**Диастереомер 1. LCMS (способ 38):**  $t_R=1,966$  мин,  $[M+1]^+$  343,1. **SFC (способ 13):**  $t_R=1,67$  мин, 49,6% и 1,95 мин, 50,4%

**Диастереомер 2. LCMS (способ 38):**  $t_R=1,947$  мин,  $[M+1]^+$  343,1. **SFC (способ 47):**  $t_R=3,30$  мин, 50,5% и 3,88 мин, 49,5%.

Диастереомер 1 разделяли посредством хиральной SFC (колонка: ChiralPak IH, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: Neu - ACN; В% 40-40%, 12 мин]) с получением 2 пиков.

**Пик 1 (141a):** (R)-1-((S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил или (R)-1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил. **LCMS (способ 32):**  $t_R=2,51$  мин,  $[M+1]^+$  343,2. **SFC (способ 13):**  $t_R=1,69$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J=4,5, 8,8$  Гц, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,90 (dd,  $J=4,5, 9,4$  Гц, 1H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,08-2,36 (m, 4H), 2,08-1,96 (m, 1H).

**Пик 2 (141b):** (S)-1-((S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил или (S)-1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил. **LCMS (способ 32):**  $t_R=2,51$  мин,  $[M+1]^+$  343,2. **SFC (способ 13):**  $t_R=1,96$  мин, 99,9%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J=4,5, 8,8$  Гц, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,90 (dd,  $J=4,5, 9,4$  Гц, 1H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,07-2,42 (m, 4H), 2,07-1,96 (m, 1H).

Диастереомер 2 разделяли посредством хиральной SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: Neu - ACN; В% 35-35%, 9 мин]) с получением 2 пиков.

**Пик 1 (141c):** (S)-1-((S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил или (S)-1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил. **LCMS (способ 32):**  $t_R=2,51$  мин,  $[M+1]^+$  343,2. **SFC (способ 47):**  $t_R=3,26$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,31$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 4,95 (dd,  $J=4,5, 8,8$  Гц, 1H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,03 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H).

**Пик 2 (141d):** (R)-1-((S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил или (R)-1-((R)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрил. **LCMS (способ 32):**  $t_R=2,51$  мин,  $[M+1]^+$  343,2. **SFC (способ 47):**  $t_R=3,83$  мин, 100%.  **$^1H$  ЯМР:** (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta=9,32$  (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J=4,5, 8,9$  Гц, 1H), 4,64-4,71 (m, 1H), 4,04 (t,  $J=9,1$  Гц, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,40-

2,25 (m, 2H), 2,24-2,06 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 1H).

**Пример 142.** Способы получения и определение характеристик модификации А (тип IV) кристаллической формы (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

Способы получения кристаллической формы модификации А (тип IV) (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

Модификацию А (тип IV) кристаллической формы (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) получали с применением любого из следующих способов.

**Способ 142-1.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (50 мг) в ацетоне (0,5 мл) нагревали до 35°C с получением прозрачного раствора. Антирастворитель (0,5 мл) медленно добавляли (3 раза в течение 5 мин) при 25°C и смесь перемешивали при 5°C в течение ночи (перемешивание при 100-200 об./мин). Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 45°C в течение 24 ч. Кристаллическую форму модификации А (тип IV) (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) получали для каждого из антирастворителей, выбранных из МТВЕ, воды и гептана.

**Способ 142-2.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (40 мг) в THF (0,5 мл) нагревали до 35°C с получением прозрачного раствора. Антирастворитель (0,5 мл) медленно добавляли (3 раза в течение 5 мин) при 25°C и смесь перемешивали при 5°C в течение ночи (перемешивание при 100-200 об./мин). Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 45°C в течение 24 ч. Кристаллическую форму модификации А (тип IV) (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) получали для каждого из антирастворителей, выбранных из МТВЕ, воды и гептана.

**Способ 142-3.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (40 мг) в МЕК (0,5 мл) нагревали до 35°C с получением прозрачного раствора. Антирастворитель (0,5 мл) медленно добавляли (3 раза в течение 5 мин) при 25°C и смесь перемешивали при 5°C в течение ночи (перемешивание при 100-200 об./мин). Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 45°C в течение 24 ч. Кристаллическую форму модификации А (тип IV) (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) получали для каждого из антирастворителей, выбранных из МТВЕ и гептана.

**Способ 142-4.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (175 мг) в ацетоне (1,2 мл) и воде (0,12 мл) нагревали до 40°C с получением прозрачного раствора. Воду (0,12 мл) медленно добавляли в течение

30 мин с обеспечением при этом прозрачного раствора. Затем в смесь вносили затравку 0,85 мг модификации А (тип IV) кристаллической формы (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) с последующим выдерживанием в течение 1 ч. Воду (1,56 мл) медленно добавляли в течение 3-5 ч с обеспечением при этом взвеси в течение 30 мин при 40°C. Взвесь охлаждали до 5°C в течение 5 ч и затем перемешивали при 5°C в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 50°C в течение 24 ч.

**Пример 142-5.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (2,1 г) в смеси ацетон/вода (95/5 объем/объем) (15 мл) нагревали до 35°C с получением прозрачного раствора. Медленно добавляли воду (0,83 мл) и смесь охлаждали до 25°C в течение 1 ч. Затем в смесь вносили затравку 0,01 г модификации А (тип IV) кристаллической формы (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) с последующим выдерживанием в течение 1 ч. Воду (19,8 мл) медленно добавляли в течение 5 ч с обеспечением при этом взвеси в течение 3 ч при 25°C. Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 50°C в течение 24 ч.

**Пример 142-6.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (6,0 г) в смеси ацетон/вода (95/5 объем/объем) (43 мл) нагревали до 30°C с получением прозрачного раствора. Затем смесь охлаждали до 25°C в течение 1 ч. Воду (2,4 мл) медленно добавляли в течение 1 ч и затем в смесь вносили затравку 30 мг модификации А (тип IV) кристаллической формы (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) с последующим выдерживанием в течение 1 ч. Воду (57 мл) медленно добавляли в течение 5 ч с обеспечением при этом взвеси в течение ночи при 25°C. Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации и высушивали при 50°C в течение 24 ч.

**Пример 142-7.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (1,0 г) в EtOH (6 мл) перемешивали при 20~25°C в течение 1 ч, что приводило к получению суспензии. Добавляли воду (12 мл) и суспензию перемешивали в течение 18 ч при 20~25°C. Суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре промывали с помощью EtOH/H<sub>2</sub>O (1/3, объем/объем) (4 мл). Влажный осадок на фильтре высушивали при 50°C в течение 18 ч.

**Пример 142-8.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (1,0 г) в CH<sub>3</sub>CN (7 мл) нагревали до 50~55°C и перемешивали в течение 1 ч с получением прозрачного раствора. Добавляли воду (7 мл), что приводило к образованию осадка. Добавляли дополнительное количество воды (7 мл) и суспензию охлаждали до 20~25°C и перемешивали в течение 1 ч при 20~25°C. Суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре промывали с помощью CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/3, объем/объем) (10 мл). Влажный осадок на фильтре высушивали при 50°C в течение 18 ч.

**Пример 142-9.** (*R*)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (1,0 г) в CH<sub>3</sub>CN (7 мл) нагревали до 50~55°C и

перемешивали в течение 1 ч с получением прозрачного раствора. Добавляли воду (7 мл), что приводило к образованию осадка. Добавляли дополнительное количество воды (7 мл) и суспензию охлаждали до 20~25°C и перемешивали в течение 3 дней при 20~25°C. Суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре промывали с помощью CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/3, объем/объем) (10 мл). Влажный осадок на фильтре высушивали при 50°C в течение 18 ч.

**Пример 142-10.** (R)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (5,0 г) в EtOH (30 мл) перемешивали при 20~25°C в течение 3 ч, что приводило к получению суспензии. Добавляли воду (60 мл) и суспензию перемешивали в течение 18 ч при 20~25°C. Суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре промывали с помощью EtOH/H<sub>2</sub>O (1/3, объем/объем) (40 мл). Влажный осадок на фильтре высушивали при 50°C в течение 18 ч.

**Пример 142-11.** (R)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (177 г) в изопропанол (700 мл) нагревали до 50~55°C и перемешивали в течение 1 ч, что приводило к получению суспензии. Добавляли воду (1 л) и суспензию охлаждали до 20~25°C и затем перемешивали в течение 12 ч при 20~25°C. Суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре промывали с помощью смеси изопропанол/H<sub>2</sub>O (1/2, объем/объем) (100 мл). Влажный осадок на фильтре высушивали при 50°C в течение 18 ч.

Определение характеристик кристаллической формы модификации А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

А: анализ XRPD

Иллюстративная дифрактограмма XRPD модификации А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) показана на фигуре 1, и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 6 до 30° 2-тета и значения относительной интенсивности пиков представлены в таблице 2 ниже.

**Таблица 2**

Пик	Угол (° 2-тета)	Значение d	Отн. интенсивность
1	6,85	12,90	22,7%
2	8,52	10,37	31,9%
<b>3</b>	<b>10,41</b>	<b>8,49</b>	<b>43,3%</b>
4	13,71	6,46	26,5%
<b>5</b>	<b>16,90</b>	<b>5,24</b>	<b>100,0%</b>
<b>6</b>	<b>17,06</b>	<b>5,19</b>	<b>74,4%</b>
7	18,40	4,82	54,0%

8	19,05	4,65	26,9%
<b>9</b>	<b>21,76</b>	<b>4,08</b>	<b>45,2%</b>
10	22,55	3,94	24,7%
11	23,50	3,78	21,6%
12	24,82	3,58	26,3%
13	26,89	3,31	32,5%
14	28,17	3,17	26,6%

Таблица 2. Положения отражения (пика) модификации А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) в диапазоне от 6 до 30° 2-тета; типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  2-тета, предпочтительно  $\pm 0,1^\circ$  2-тета. Наиболее характерные пики XRPD выделены жирным шрифтом и курсивом.

В: анализ посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)

Модификацию А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) исследовали посредством DSC с применением прибора TA Discovery. Примерно 2-4 мг образца нагревали в алюминиевом тигле с перфорированной крышкой от 0 до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа использовали азот (50 мл/мин). Кривая DSC модификации А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) показана на фигуре 2, где получают один эндотермический пик с температурой начала, составляющей приблизительно 233,5°C, и пиковой температурой, составляющей приблизительно 235,2°C.

С: анализ, представляющий собой термогравиметрический анализ (TGA)

Модификацию А (тип IV) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) исследовали посредством TGA с применением прибора TA Discovery. Примерно 2-10 мг образца нагревали в алюминиевом тигле объемом 100 микролитров, закрытом алюминиевой крышкой. Крышку прокалывали вручную в начале измерения. Образец нагревали от комнатной температуры до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа использовали азот (20 мл/мин). Кривая TGA показана на фигуре 3, где перед плавлением образца наблюдается потеря массы 0,51%.

**Пример 143.** Способы получения и определение характеристик модификации В (тип III) кристаллической формы (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

Способы получения кристаллической формы модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

Кристаллическую форму модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) получали с

применением любого из следующих способов.

**Способ 143-1.** (R)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (2,5 г) растворяли в EtOH (12 мл) при комнатной температуре и медленно добавляли воду (18 мл), что приводило к получению суспензии. Затем в суспензию вносили затравку 50 мг кристаллической формы модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**). Добавляли дополнительное количество воды (18 мл) и суспензию суспендировали в течение 1 дня. Затем добавляли смесь этанол/вода (1/3, объем/объем) (12 мл) и суспензию суспендировали в течение еще 2 дней. Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации.

**Способ 143-2.** (R)-3-(Изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил (**11a**) (2,5 г) растворяли в EtOH (15 мл) при комнатной температуре и медленно добавляли воду (20 мл), что приводило к получению суспензии. Затем в суспензию вносили затравку 50 мг кристаллической формы модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**), и суспензия становилась гелеобразной, а затем снова превращалась в суспензию после уравнивания в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество воды (25 мл) и суспензию суспендировали в течение 1 дня. Твердое вещество собирали посредством центрифужной фильтрации.

Определение характеристик кристаллической формы модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**)

А: анализ XRPD

Иллюстративная дифрактограмма XRPD модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) показана на фигуре 4, и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 6 до 34° 2-тета и значения относительной интенсивности пиков представлены в таблице 3 ниже.

**Таблица 3**

Индекс	Угол	Значение d	Отн. интенсивность
1	6,99	12,64	9,8%
2	9,11	9,70	9,6%
3	13,99	6,33	13,9%
<b>4</b>	<b>15,96</b>	<b>5,55</b>	<b>16,8%</b>
<b>5</b>	<b>18,26</b>	<b>4,85</b>	<b>100,0%</b>
<b>6</b>	<b>19,82</b>	<b>4,48</b>	<b>25,8%</b>
7	20,63	4,30	9,3%
8	22,03	4,03	8,5%

<b>9</b>	<b>23,80</b>	<b>3,74</b>	<b>35,3%</b>
10	25,29	3,52	12,8%
11	27,30	3,26	11,3%
12	30,57	2,92	9,0%
13	33,47	2,67	16,1%

Таблица 3. Положения отражения (пика) модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) в диапазоне от 6 до 34° 2-тета; типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  2-тета, предпочтительно  $\pm 0,1^\circ$  2-тета. Наиболее характерные пики XRPD выделены жирным шрифтом и курсивом.

В: анализ посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)

Модификацию В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) исследовали посредством DSC с применением прибора TA Discovery. Примерно 2-4 мг образца нагревали в алюминиевом тигле с перфорированной крышкой от 0 до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа использовали азот (50 мл/мин). Кривая DSC модификации В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) показана на фигуре 5, где получают один эндотермический пик с температурой начала, составляющей приблизительно 158,6°C, и пиковой температурой, составляющей приблизительно 161,3°C.

С: анализ, представляющий собой термогравиметрический анализ (TGA)

Модификацию В (тип III) (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила (**11a**) исследовали посредством TGA с применением прибора TA Discovery. Примерно 2-10 мг образца нагревали в алюминиевом тигле объемом 100 микролитров, закрытом алюминиевой крышкой. Крышку прокалывали вручную в начале измерения. Образец нагревали от комнатной температуры до 300°C со скоростью 10 К/мин. В качестве продувочного газа использовали азот (20 мл/мин). Кривая TGA показана на фигуре 6, где перед плавлением образца наблюдается потеря массы 0,21%.

### **Биологические анализы**

#### **Получение экспрессионной плазмиды основной протеазы SARS-CoV-2**

Кодирующую последовательность основной протеазы SARS-CoV-2 оптимизировали по кодонам для *E. coli* и синтезировали в Integrated DNA Technologies. Последовательность амплифицировали посредством ПЦР и клонировали в вектор pGEX6P-1 ниже GST и сайта расщепления протеазой HRV 3С с применением набора Gibson Assembly Master Mix (New England BioLabs, Inc). Чтобы обеспечить получение аутентичных концов, аминокислоты AVLQ добавляли к N-концу основной протеазы путем добавления их кодирующей последовательности к 5'-концу продукта гена. Эта последовательность восстанавливает сайт расщепления NSP4/5, что приводит к

ауторасщеплению основным белковым продуктом, представляющим собой протеазу. Аналогичным образом авторы настоящего изобретения добавляли метку gly-pro-(his)<sub>6</sub> к С-концу (GP завершает неконсенсусный сайт расщепления 3С вместе с С-концом основной протеазы, что обеспечивает расщепление полигистидиновой метки после очистки протеазой HRV-3С, что приводит к образованию аутентичного С-конца). Экспрессированная белковая последовательность (SEQ ID NO:1) показана ниже (сайт ауторасщепления обозначен подчеркиванием и наклонной чертой в том месте, где происходит расщепление; последовательность Mpro выделена жирным шрифтом).

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHL YERDEGDKWRNKKFELGLEFPN  
 LPYYIDGDVKL TQSM AIPRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGA VLDIRYGVSR IAYSKD  
 FETLKVDFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFM LYDALDVVLYMDPMCLD  
 AFPKLVCFKKRIE AIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVL FQGPLGS  
AVLQ/SGFRKMAFPSGKVEGCMVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDML  
**NPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLKLVDTANPKTPKYKFVR**  
**IQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSCGSGVFNIDYDCVSFCYM**  
**HHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGD**  
**RWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKEL**  
**LQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVTFQGRHHHHHHH\***

Получение белка, представляющего собой основную протеазу SARS-CoV-2

Клетки Hi Control BL21(DE3) (Lucigen Corporation) трансформировали экспрессионной плазмидой посредством теплового шока при 42°C с последующим восстановлением в среде LB при 37°C в течение одного часа. Трансформированные клетки отбирали путем выращивания на чашках с агаром LB, содержащих 100 мкг/мл карбенициллина. Авторы настоящего изобретения использовали клетки Hi Control, поскольку наблюдали, что экспрессия основной протеазы была токсичной в других стандартных линиях клеток *E. coli*. Одну колонию использовали для начала культивирования в течение ночи в среде LB+карбенициллин. Эту культуру использовали для инокуляции 1 л культур в бульоне Terrific, дополненном 50 мМ фосфата натрия, pH 7,0, и 100 мкг/мл карбенициллина. Эти культуры выращивали в колбах Фернбаха при 37°C при встряхивании со скоростью 225 об./мин до тех пор, пока OD600 не достигала примерно 2,0, после чего температуру понижали до 20°C и к каждой культуре добавляли 0,5 мМ IPTG (конечная концентрация). Обеспечивали рост клеток в течение ночи.

На следующий день культуры центрифугировали при 6000 x g в течение 20 минут при 4°C и полученные осадки клеток ресуспендировали в буфере IMAC\_A (50 мМ Трис, pH 8,0, 400 мМ NaCl, 1 мМ трис(2-карбокситетил)фосфина (ТСЕР)). Клетки лизировали, пропуская их через гомогенизатор клеток (модель Microfluidics M-110P) два-три раза при 18000 фунтов/кв. дюйм. Лизат очищали посредством центрифугирования при 42000 x g в течение 30 минут и очищенный лизат загружали в хроматограф 3x5 мл HiTrap Ni-NTA с силикагелем (GE), предварительно уравновешенный буфером IMAC\_A, с использованием АКТА Pure FPLC. После загрузки хроматограф с силикагелем промывали буфером

IMAC\_A до тех пор, пока уровни A280 не достигали устойчивого базового уровня. Затем белок элюировали с линейным градиентом буфера IMAC\_B (50 mM Трис, pH 8,0, 400 mM NaCl, 500 mM имидазола, 1 mM TCEP) через 25 объемов колонки хроматографа с силикагелем, при этом автоматически собирали фракции по 2 мл. Пиковые фракции анализировали посредством SDS-PAGE и объединяли фракции, содержащие основную протеазу SARS-CoV-2. Важно отметить, что наблюдалось ауторасщепление N-концевой метки GST, и элюированный белок характеризовался массой, соответствующей основной протеазе SARS-CoV-2, а также C-концевой метке GP-6xHis, как определено посредством ESI-LC/MS.

Объединенные фракции обрабатывали протеазой HRV 3C (также известной как протеаза "PreScission") при проведении диализа против буфера IMAC\_A при комнатной температуре (диализы 2×2 л в течение 1 часа каждый). Диализ при комнатной температуре был важен, поскольку авторы настоящего изобретения наблюдали тенденцию белка, представляющего собой основную протеазу, к осаждению при длительном воздействии температуры 4°C. Расщепление C-концевой метки GP-6xHis подтверждали через 2 часа посредством жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-LC/MS). Подвергнутый диализу и расщепленный белок затем повторно подвергали хроматографии на силикагеле с применением HiTrap Ni-NTA объемом 5 мл, предварительно уравновешенной буфером IMAC\_A. Основная протеаза элюировалась в проточном режиме, как и ожидалось.

Затем белок концентрировали до примерно 5 мл и загружали для хроматографии на силикагеле с применением Superdex 75 16/60, предварительно уравновешенной буфером для SEC (25 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM TCEP). Белок подвергали хроматографии на силикагеле при 1 мл/мин и элюировали как лунку с одним пиком во включенном объеме (при ~75 мл). Фракции этого пика анализировали посредством SDS-PAGE и чистые фракции объединяли и концентрировали до 10 мг/мл, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C.

#### Биохимический анализ Rapid-Fire MS с измерением активности M<sup>pro</sup>

Получение буфера для анализа: 50 mM HEPES, pH 7,3, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,01% плуроника f-127 (№ по каталогу 59005, Biotium) получали с использованием дистиллированной воды UltraPure (№ по каталогу 10977015, Thermo Scientific). Стоковый раствор фермента M<sup>pro</sup> состоял из 25 нМ раствора M<sup>pro</sup>, приготовленного в буфере. Стоковый раствор субстрата состоял из 10 мкМ раствора пептида M<sup>pro</sup> (AVLSGFRKK (SEQ ID NO:2); приобретен в Vivitide), приготовленного в буфере. Раствор для гашения состоял из 200 нМ раствора 2% уксусной кислоты с добавлением 200 нМ пептида, представляющего собой внутренний стандарт (<sup>13</sup>C AVLQ; приобретен в Vivitide).

Установка Rapidfire для масс-спектрометрии состояла из платформы с автоматическим дозатором Rapidfire (Agilent) в сочетании с масс-спектрометром Sciex 6500 QQQ (Sciex). В анализе использовали картридж C18 Rapidfire типа C (№ по каталогу G9205A), загружаемый растворитель состоял из 0,1% муравьиной кислоты, текущей со

скоростью 1,5 мл/мин, а элюирующий растворитель состоял из 75% ацетонитрила, 5% изопропилового спирта, 20% сверхчистой дистиллированной воды с 0,1% муравьиной кислоты. Создавали MS-переходы для субстрата, представляющего собой пептид AVLQSGFRKK (SEQ ID NO:3) (378,6 Да - 482,6 Да), продукта, представляющего собой пептид AVLQ (430,3 Да - 260,4 Да), и пептида, представляющего собой внутренний стандарт,  $^{13}\text{C}$  AVLQ (434,3 Да - 288,3 Да).

Планшеты с соединением получали в 384-луночной планшете Echo (№ по каталогу LPL0200, Labcyte), и начальная концентрация соединения составляла 10 мМ, затем осуществляли от 1 до 3 серийных разбавлений в 100% DMSO, 8 мкл/лунка). Для получения готовых к анализу планшетов 50 нл соединений переносили в 384-луночный прозрачный аналитический планшет с использованием жидкостного манипулятора Echo® 555 (Labcyte). 5 мкл раствора фермента  $\text{M}^{\text{pro}}$  распределяли в каждую лунку по всему планшету (столбцы 1-24) с использованием устройства для распределения буфера (Multidrop ComB1 от Thermo Scientific), при этом 5 мкл буфера для анализа распределяли только в контроль без фермента в столбце 24. Обеспечивали предварительную инкубацию соединений с ферментом в течение 15 минут при комнатной температуре (25°C) перед началом реакции путем добавления 5 мкл раствора пептида, представляющего собой субстрат, во все лунки планшета (столбцы 1-24). Планшеты инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре с конечным объемом буфера 10 мкл/лунка, так что концентрация соединения превышала конечную концентрацию в 200 раз. Конечные концентрации в анализе составляли 12,5 нМ  $\text{M}^{\text{pro}}$  и 5 мкМ пептида, представляющего собой субстрат. После инкубации реакционную смесь гасили посредством добавления 40 мкл раствора для гашения и планшеты анализировали с помощью платформы Rapidfire/Sciex MS.

Данные, полученные посредством масс-спектрометрии, анализировали как ратиометрические измерения между интегрированными площадями пика продукта, представляющего собой пептид, и меченого пептида, представляющего собой внутренний стандарт, для каждого образца (Multiquant, Sciex). Измерения процентной активности рассчитывали, сравнивая каждое соотношение продукт/внутренний стандарт при обработках соединением с соотношениями, рассчитанными для лунок, обработанных только DMSO, с ферментом и без него (нейтральный и активный контроли соответственно). Квалифицированные абсолютные значения  $\text{IC}_{50}$ , соответствующие ингибитору  $\text{M}^{\text{pro}}$  (концентрация ингибитора, которая ингибирует активность  $\text{M}^{\text{pro}}$  на по меньшей мере 50%), определяли с помощью 8 концентраций ингибитора, измеренных в двух повторностях для каждого ингибитора. Квалифицированное абсолютное значение  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали посредством нелинейного регрессионного анализа по сигмоидально-логистическим кривым с помощью системы HELIOS (PROD 2).

#### Биохимический анализ Rapid-Fire MS с измерением активности $\text{M}^{\text{pro}}$ (5 нМ $\text{M}^{\text{pro}}$ )

Получение буфера для анализа: 50 мМ HEPES, pH 7,3, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,01% плуроника f-127 (№ по каталогу 59005, Biotium) получали с использованием дистиллированной воды UltraPure (№ по каталогу 10977015, Thermo Scientific). Стоковый

раствор фермента M<sub>pro</sub> состоял из 10 нМ раствора M<sub>pro</sub>, приготовленного в буфере. Стоковый раствор субстрата состоял из 10 мкМ раствора пептида M<sub>pro</sub> (AVLSGFRKK (SEQ ID NO:2); приобретен в Vivitide), приготовленного в буфере. Раствор для гашения состоял из 2% раствора уксусной кислоты с добавлением 200 нМ пептида, представляющего собой внутренний стандарт (13C AVLQ; приобретен в Vivitide).

Установка Rapidfire для масс-спектрометрии состояла из платформы с автоматическим дозатором Rapidfire (Agilent) в сочетании с масс-спектрометром Sciex 6500 QQQ (Sciex). В анализе использовали картридж C18 Rapidfire типа C (№ по каталогу G9205A), загружаемый растворитель состоял из 0,1% муравьиной кислоты, текущей со скоростью 1,5 мл/мин, а элюирующий растворитель состоял из 75% ацетонитрила, 5% изопропилового спирта, 20% сверхчистой дистиллированной воды с 0,1% муравьиной кислоты. Создавали MS-переходы для субстрата, представляющего собой пептид AVLQSGFRKK (SEQ ID NO:3) (378,6 Да - 482,6 Да), продукта, представляющего собой пептид AVLQ (430,3 Да - 260,4 Да), и пептида, представляющего собой внутренний стандарт, 13C AVLQ (434,3 Да - 288,3 Да).

Планшеты с соединением получали в 384-луночной планшете Echo (№ по каталогу LPL0200, Labcyte), и начальная концентрация соединения составляла 10 мМ, затем осуществляли от 1 до 3 серийных разбавлений в 100% DMSO, 8 мкл/лунка). Для получения готовых к анализу планшетов 10 нл соединения переносили в 384-луночный прозрачный аналитический планшет с использованием жидкостного манипулятора Echo® 555 (Labcyte). 5 мкл раствора фермента M<sub>pro</sub> распределяли в каждую лунку по всему планшету (столбцы 1-24) с использованием устройства для распределения буфера (Multidrop Combi от Thermo Scientific), при этом 5 мкл буфера для анализа распределяли только в контроль без фермента в столбце 24. Обеспечивали предварительную инкубацию соединений с ферментом в течение 15 минут при комнатной температуре (25°C) перед началом реакции путем добавления 5 мкл раствора пептида, представляющего собой субстрат, во все лунки планшета (столбцы 1-24). Планшеты инкубировали в течение 120 минут при комнатной температуре с конечным объемом буфера 10 мкл/лунка, так что концентрация соединения была разбавлена в 1000 раз до конечной концентрации. Конечные концентрации в анализе составляли 5 нМ M<sub>pro</sub> и 5 мкМ пептида, представляющего собой субстрат. После инкубации реакцию гасили посредством добавления 40 мкл раствора для гашения и планшеты анализировали с помощью платформы Rapidfire/Sciex MS.

Данные, полученные посредством масс-спектрометрии, анализировали как ратиометрические измерения между интегрированными площадями пика продукта, представляющего собой пептид, и меченого пептида, представляющего собой внутренний стандарт, для каждого образца (Multiquant, Sciex). Измерения процентной активности рассчитывали, сравнивая каждое соотношение продукт/внутренний стандарт при обработках соединением с соотношениями, рассчитанными для лунок, обработанных только DMSO, с ферментом и без него (нейтральный и активный контроли соответственно). Квалифицированные абсолютные значения IC<sub>50</sub>, соответствующие ингибитору M<sup>pro</sup>

(концентрация ингибитора, которая ингибирует активность  $M^{pro}$  на по меньшей мере 50%), определяли с помощью 8 концентраций ингибитора, измеренных в двух повторностях для каждого ингибитора. Квалифицированное абсолютное значение  $IC_{50}$  рассчитывали посредством нелинейного регрессионного анализа по сигмоидально-логистическим кривым с помощью системы HELIOS (PROD 2).

### **Биологические данные**

Соединения, описанные в данном документе, оценивали с применением анализа, описанного выше. В таблице 1А приведены соответствующие значения  $IC_{50}$  (мкМ), полученные для каждого иллюстративного соединения, описанного выше.

**Таблица 1А**

Номер примера	$IC_{50}$ (мкМ)
1 - рацемат	0,037
1 - энантиомер 1	0,009
1 - энантиомер 2	6,4
2 - рацемат	0,005
2 - энантиомер 1	<0,005
2 - энантиомер 2	3,0
3	0,007
4	<0,005
5	<0,005
6	0,027
7	0,006
8	0,077
9	0,010
10	0,005
11a	<0,005
11b	1,7

В таблице 1В приведены соответствующие значения  $IC_{50}$  (мкМ), полученные с применением биохимического анализа Rapid-Fire MS с измерением активности  $M^{pro}$  (5 нМ  $M^{pro}$ ), описанного выше.

**Таблица 1В**

Номер соединения	Анализ Rapid-Fire $IC_{50}$	Номер соединения	Анализ Rapid-Fire $IC_{50}$
1	B	77	н. о.
1a	A	77a	A
1b	D	77b	B

2	A	78	н. о.
2a	A	78a	A
2b	D	78b	D
3	A	79	н. о.
4	A	79a	B
5	A	79b	D
6	B	80	B
7	A	80a	B
8	B	80b	D
9	A	81	н. о.
10	A	81a	A
11a	A	81b	D
11b	D	82	н. о.
12	B	82a	B
12a	A	82b	D
12b	D	83	н. о.
13	н. о.	83a	B
13a	A	83b	D
13b	D	84	н. о.
14	н. о.	84a	B
14a	A	84b	D
14b	D	85	н. о.
15	A	85a	A
15a	A	85b	D
15b	D	86	н. о.
16	н. о.	86a	B
16a	A	86b	D
16b	C	87	A
17	н. о.	87a	A
17a	A	87b	D
17b	D	88	н. о.
18	н. о.	88a	A
18a	A	88b	D
18b	D	89	C

19	C	89a	A
19a	A	89b	D
19b	D	90	A
20	A	90a	A
20a	A	90b	D
20b	D	91	н. о.
21	н. о.	91a	A
21a	A	91b	D
21b	D	92	A
22	н. о.	92a	A
22a	A	92b	C
22b	D	93	н. о.
23	н. о.	93a	A
23a	A	93b	D
23b	D	94	н. о.
24	н. о.	94a	A
24a	A	94b	D
24b	D	95	н. о.
25	н. о.	95a	A
25a	C	95b	D
25b	D	96	н. о.
26	н. о.	96a	B
26a	C	96b	D
26b	D	97a	A
27	B	97b	D
28	B	98	н. о.
29	B	98a	A
30	н. о.	98b	D
30a	A	99a	A
30b	D	99b	C
31	н. о.	100	н. о.
31a	B	100a	A
31b	D	100b	C
32	н. о.	101	н. о.

32a	A	101a	A
32b	D	101b	D
33	A	102	н. о.
33a	A	102a	A
33b	D	102b	C
34	A	103	B
35	A	103a	A
36	B	103b	D
37	A	104	н. о.
37a	A	104a	A
37b	D	104b	D
38	н. о.	105	н. о.
38a	A	105a	A
38b	D	105b	D
39	н. о.	106	н. о.
39a	A	106a	A
39b	D	106	D
40	н. о.	107	н. о.
40a	C	107a	B
40b	D	107b	D
41a	A	108	н. о.
41b	C	108a	A
42	н. о.	108b	D
42a	A	109	н. о.
42b	D	109a	A
43	н. о.	109b	D
43a	A	110	A
43b	C	110a	A
44	н. о.	110b	C
44a	B	111	н. о.
44b	D	111a	A
45	D	111b	C
45a	A	112	н. о.
45b	C	112a	A

46	н. о.	112b	D
46a	D	113	D
46b	D	114	н. о.
47	н. о.	114a	A
47a	B	114b	D
47b	D	115	н. о.
48	н. о.	115a	A
48a	A	115b	D
48b	D	116	A
49	н. о.	116a	A
49a	B	116b	C
49b	D	117	н. о.
50	н. о.	117a	A
50a	A	117b	C
50b	D	118	C
51	н. о.	118a	C
51a	B	118b	D
51b	D	119	B
52	н. о.	119a	B
52a	A	119b	D
52b	C	120	н. о.
53	н. о.	120a	A
53a	C	120b	B
53b	D	120c	D
54	н. о.	120d	D
54a	B	121	н. о.
54b	C	121a	A
55	н. о.	121b	A
55a	B	121c	D
55b	D	121d	D
56	н. о.	122	н. о.
56a	B	122a	A
56b	D	122b	D
57	A	123	н. о.

57a	A	123a	A
57b	D	123b	A
58	C	123c	D
58a	B	123d	D
58b	D	124	н. о.
59	н. о.	124a	A
59a	B	124b	A
59b	D	124c	D
60	B	124d	D
60a	A	125	н. о.
60b	C	125a	A
61	н. о.	125b	D
61a	B	126	н. о.
61b	D	126a	A
62	н. о.	126b	D
62a	C	127	A
62b	D	127a	A
63	н. о.	127b	D
63a	A	128	A
63b	D	128a	A
64	B	128b	D
64a	A	129	н. о.
64b	D	129a	B
65	C	129b	D
65a	B	130	н. о.
65b	D	130a	C
66	B	130b	D
66a	A	131	н. о.
66b	D	131a	B
67	н. о.	131b	D
67a	B	132	D
67b	D	133	A
68	н. о.	133a	A
68a	B	133b	B

68b	D	134	н. о.
69	н. о.	134a	C
69a	B	134b	D
69b	D	135	B
70-1	B	136a	A
70-2	н. о.	136b	D
70a	A	137	н. о.
70b	D	137a	A
71	н. о.	137b	D
71a	A	138	н. о.
71b	D	138a	A
72	A	138b	D
72a	A	139	B
72b	C	139a	A
73	н. о.	139b	D
73a	A	140	н. о.
73b	C	140a	B
74	C	140b	D
74a	C	141	н. о.
74b	D	141a	B
75	н. о.	141b	D
75a	A	141c	D
75b	D	141d	B
76a	A		
76b	D		

Примечание: А относится к значениям  $IC_{50}$  менее 20 нМ;

В относится к значениям  $IC_{50}$  от 20 нМ до 200 нМ;

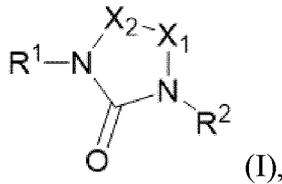
С относится к значениям  $IC_{50}$  от более 200 нМ до 1000 нМ; и

Д относится к значениям  $IC_{50}$  более 1000 нМ,

н. о. означает "не определено".

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ,  $C=O$  или  $NR^{3c}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$  или  $C=O$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ , и где 5- или 6-членный гетероциклоалкил обязательно замещен оксо;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S,  $S=O$  или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S,  $S=O$  или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$  и обязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

viii) спироприсоединенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ix) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

x)  $C_5$ - $C_6$ циклоалкенила

и

xi) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, O и S, где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене

кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

ii) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iii) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

iv) 9-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9-членный бициклический гетероарил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

v) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с NR<sup>6</sup> в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

vi) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом O в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 9- или 10-членный гетероциклил дополнительно содержит 0, 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный гетероциклил замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

viii) 9- или 10-членного бициклического гетероцикла, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероцикл замещен 1 или 2 оксо, или 9- или 10-членный гетероцикл не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен 1 или 2 оксо;

и

ix) 10-членного бициклического гетероцикла с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с атомом углерода в качестве члена кольца, который замещен оксо и расположен в положении бета (β) относительно точки присоединения, где 10-членный гетероцикл дополнительно содержит 1, 2, 3 или 4 члена кольца, каждый из которых независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 10-членный гетероцикл не замещен, или 10-членный гетероцикл замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup> и необязательно замещен дополнительным оксо;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или NH<sub>2</sub>;

R<sup>3b</sup> представляет собой H, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или NH<sub>2</sub>;

R<sup>4a</sup> представляет собой H, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, -C(=O)OH, NH<sub>2</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -C(=O)OH, -OH, CN или NH<sub>2</sub>;

R<sup>4b</sup> представляет собой H, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, который не замещен или замещен одной или несколькими группами R<sup>15</sup>, и где циклоалкил

и гетероциклоалкил не замещены, или циклоалкил и гетероциклоалкил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH,  $C_1-C_6$ галогеналкила и  $C_1-C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $-C(=O)OH$ ,  $-OH$ , CN или  $NH_2$ ;

$R^{3c}$  представляет собой H,  $-C(=O)C_2-C_6$ алкенил или  $C_1-C_6$ алкил, замещенный одной или несколькими группами  $R^{15}$ ;

каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $NR^6C(=O)C_2-C_6$ алкенила,  $-SF_5$ ,  $S(=O)_2C_1-C_6$ алкила,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_1-C_6$ галогеналкила, галогена,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_3-C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1-C_6$ алкила, который не замещен или замещен CN,  $NH_2$  или OH, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ ,  $S(=O)_2C_1-C_6$ алкила,  $S(=O)_2C_1-C_6$ галогеналкила,  $-S(=O)_2C_3-C_6$ циклоалкила,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $C_3-C_6$ циклоалкила и  $C_1-C_6$ алкила, который не замещен или замещен  $-OH$ , CN или  $-C(=O)OH$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H, и  $C_1-C_6$ алкила, который не замещен или замещен OH или  $C_1-C_6$ алкокси;

$R^8$  представляет собой H,  $C_1-C_6$ алкил, который является незамещенным,  $C_3-C_8$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2, 3 или 4 группами  $R^9$ ;

каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)N(R^7)_2$  и  $C_1-C_6$ алкила, замещенного  $-OH$  или  $-N(R^7)_2$ ;

$R^{10}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$ алкил, который является незамещенным;

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_1-C_6$ алкил, который является незамещенным, или  $-S(=O)_2C_1-C_6$ алкил;

каждая  $R^{12}$  независимо выбрана из группы, состоящей из  $-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)OH$ , -

$N(R^7)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^7)_2$ , , галогена, фенила,  $C_3-C_8$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N, O и S, и  $C_1-C_6$ алкила, который замещен или замещен  $NH_2$ , CN или OH, и где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами OH;

и

каждая  $R^{15}$  независимо выбрана из группы, состоящей из CN,  $NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,

$-C(=O)N(R^7)_2$ ,  $-C(=O)C(=O)OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и 3-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, и где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN,  $-C(=O)OH$ ,  $NH_2$ , OH и  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным.

2. Соединение по п. 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

$X_1$  представляет собой  $CR^{3a}R^{3b}$ ;

$X_2$  представляет собой  $CR^{4a}R^{4b}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из:

i) 5- или 6-членного гетероарила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

ii) фенила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iii) 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где каждый из 1, 2, 3 или 4 членов кольца независимо выбран из N,  $NR^6$ , O и S, где 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

iv)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

v)  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным;

vi) 5- или 6-членного гетероциклила, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил не замещен или замещен 1 или 2 группами  $R^{12}$  и необязательно замещен оксо;

vii) 9- или 10-членного бициклического гетероциклила, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N и  $NR^6$ , где 9- или 10-членный бициклический гетероциклил не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ ;

и

viii) бициклического  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который не замещен или замещен 1-4 группами  $R^5$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) 10-членного бициклического гетероарила с точкой присоединения при члене кольца, который представляет собой атом углерода, и с гетероатомом N в качестве члена кольца, который расположен в положении бета ( $\beta$ ) относительно точки присоединения, где 10-членный бициклический гетероарил содержит 0, 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома N в качестве членов кольца, и где 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами  $R^{12}$ ;

и

ii) 9- или 10-членного бициклического гетероарила, где каждый из 1, 2, 3, 4 или 5 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 9- или 10-членный бициклический гетероарил не замещен или замещен 1, 2, 3 или 4 группами R<sup>12</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN;

R<sup>3b</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>4a</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>4b</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

каждая R<sup>5</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из CN, -OH, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен OH;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, -C(=O)R<sup>7</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен -OH;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, который не замещен или замещен OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

и

каждая R<sup>12</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -CN, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного OH.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который не замещен или замещен 1 или 2 группами R<sup>12</sup>.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который является незамещенным.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>12</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -CN, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, замещенного OH.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая R<sup>12</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OH, -CN, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, где фенил или гетероарил не замещены или замещены 1-2 группами R<sup>5</sup>.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой фенил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиазинил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами R<sup>5</sup>, независимо выбранными из Cl, F, CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , CN,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-9, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , CN,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-10, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который не замещен или замещен  $CF_3$ .

12. Соединение по любому из пп. 1-11, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиридил, который замещен  $CF_3$ .

13. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил или имидазолил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , независимо выбранными из Cl, F,  $CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , CN,  $-SO_2CH_3$  и  $-C(CH_3)_2OH$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или бициклический  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила, который является незамещенным, и  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, который является незамещенным.

16. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил), (спиро[3.3]гептан-2-ил) или (спиро[2.3]гексан-5-ил), каждый из которых не замещен или замещен 1-2 группами  $R^5$ , где каждая  $R^5$  независимо выбрана из группы, состоящей из F,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  и циклопропила.

17. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклический, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , Y представляет собой  $NR^6$ , O, S, S=O или  $S(=O)_2$ , и Z представляет собой  $NR^6$ , O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклический замещен оксо и замещен группой  $R^5$ .

18. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклический, где каждый из 1, 2 или 3 членов кольца независимо выбран из W, Y и Z, где W представляет собой  $NR^6$ ,

O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, Y представляет собой NR<sup>6</sup>, O, S, S=O или S(=O)<sub>2</sub>, и Z представляет собой NR<sup>6</sup>, O или S, и где 5- или 6-членный гетероциклил замещен оксо, где R<sup>6</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>, и где R<sup>5</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

19. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где каждый из 1 или 2 членов кольца независимо выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил не замещен.

20. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 4- или 5-членный гетероциклоалкил, где 1 член кольца выбран из N, NR<sup>6</sup>, O и S, и где R<sup>6</sup> представляет собой -C(=O)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-циклопропил или циклопропил.

21. Соединение по любому из пп. 1-6, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой азетидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен группой, выбранной из -C(=O)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-циклопропила и циклопропила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

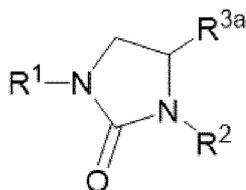
R<sup>3a</sup> представляет собой -CN;

R<sup>3b</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным;

R<sup>4a</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным; и

R<sup>4b</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который является незамещенным.

23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующиеся структурой соединения формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера,



(I-i),

где

R<sup>1</sup> представляет собой пиридин-3-ил, замещенный -CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой 3-(изохинолин-4-ил), который является незамещенным; и

R<sup>3a</sup> представляет собой -CN.

24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где соединение выбрано из

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-4-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинонитрила;

(R)-5-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)изоникотинитрила;

1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-циано-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((R)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоновой кислоты;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбоксамид;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)изохинолин-6-карбоксамид;

1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;

(R)-4-(3-(3-хлорфенил)-5-циано-2-оксоимидазолидин-1-ил)изохинолин-6-карбонитрила;

1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-4-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(4R,5S)-1-(3-хлорфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-((1s,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метилпиримидин-2-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлорпиридазин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)имдазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-3-метоксипиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-цианофенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1H-индазол-7-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

1-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,4-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(5-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-2-

оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-циано-3-фторфенил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимдазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(3-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-

ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметокси)-2-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-

4-карбонитрила;

1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

- (R)-1-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(6-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(2-циано-5-(трифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметокси)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;
- 1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;
- (R)-1-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-(дифторметокси)-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-

оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(4-(дифторметил)фенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(2,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,5-дифторфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(5-хлор-2-метоксифенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

(R)-1-(2-циано-5-метилфенил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-

карбонитрила;

4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрила;  
*(R)*-4-(4-циано-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-3-(изохинолин-4-ил)-1-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-(4-хлор-1H-имидазол-2-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-1-(3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*S*,3*S*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-3-(изохинолин-4-ил)-1-((1*r*,3*R*)-3-метилциклобутил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*r*,4*R*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*s*,4*S*)-4-фторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*s*,3*S*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*r*,3*R*)-3-изопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 1-(3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*s*,3*S*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
*(R)*-1-((1*r*,3*R*)-3-циклопропилциклобутил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;  
 3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3,3-диметилциклобутил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-3-(изохиолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)имидазолидин-4-карбонитрила;

1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-3-(изохинолин-4-ил)-1-неопентил-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

1-(3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила;

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила и

(R)-1-((R или S)-3,3-дифторциклопентил)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксоимидазолидин-4-карбонитрила.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-24, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, содержащая одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

27. Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

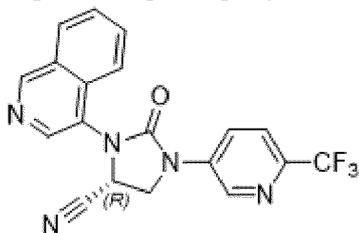
28. Применение соединения по любому из пп. 1-24, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, контроля и/или предупреждения заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-24, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

30. Соединение по любому из пп. 1-24, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, контроле и/или предупреждении заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией.

31. Способ по п. 27, применение по п. 28 и соединение для применения по п. 30, где заболевание, связанное с коронавирусной инфекцией, представляет собой COVID-19.

32. Соединение формулы (I) по п. 1, где соединение представляет собой (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил и характеризуется следующей структурой:



33. Соединение по п. 32, которое представляет собой кристаллический (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил.

34. Соединение по п. 33, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей по меньшей мере четыре отражения при значениях угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из  $(6,85 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(8,52 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,41 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,71 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,90 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,06 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,40 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,05 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(21,76 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,55 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(23,50 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,82 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(26,89 \pm 0,2)^\circ$  и  $(28,17 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны 0,15418 нм.

35. Соединение по п. 34, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей отражения при значениях угла 2-тета  $(10,41 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(16,90 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(17,06 \pm 0,2)^\circ$  и  $(21,76 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа, с длиной волны 0,15418 нм.

36. Соединение по любому из пп. 34-35, которое характеризуется наличием кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик с пиковой температурой  $(235,2^\circ\text{C} \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , при измерении при скорости нагревания 10 К/мин.

37. Соединение по любому из пп. 34-36, которое характеризуется наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы не более 0,51 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 210°C при скорости 10 К/мин.

38. Соединение по п. 33, которое представляет собой модификацию А (*R*)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила.

39. Соединение по п. 33, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей по меньшей мере четыре отражения при значениях угла 2-тета, выбранных из группы, состоящей из  $(6,99 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(9,11 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,99 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(15,96 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,26 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,82 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,63 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,03 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(23,80 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(25,29 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(27,30 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(30,57 \pm 0,2)^\circ$  и  $(33,47 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны 0,15418 нм.

нм.

40. Соединение по п. 39, которое характеризуется наличием порошковой рентгеновской дифрактограммы, включающей отражения при значениях угла 2-тета  $(15,96 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,26 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,82 \pm 0,2)^\circ$  и  $(23,80 \pm 0,2)^\circ$ , при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 40°C с использованием излучения Cu-K-альфа, с длиной волны 0,15418 нм.

41. Соединение по любому из пп. 39-40, которое характеризуется наличием кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик с пиковой температурой  $(161,3^\circ\text{C} \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , при измерении при скорости нагревания 10 К/мин.

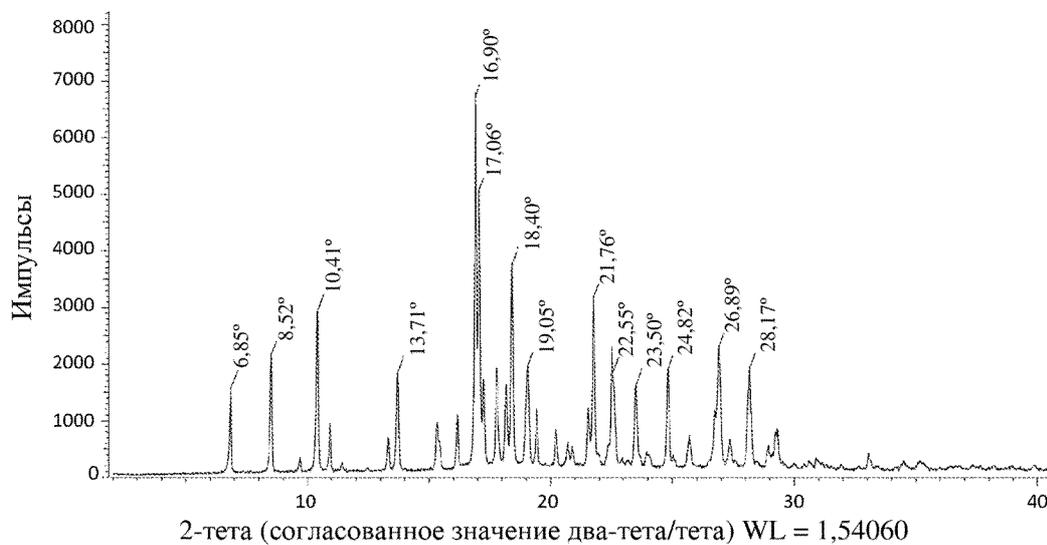
42. Соединение по любому из пп. 39-41, которое характеризуется наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы не более 0,21 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 150°C при скорости 10 К/мин.

43. Соединение по п. 33, которое представляет собой модификацию В (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрила.

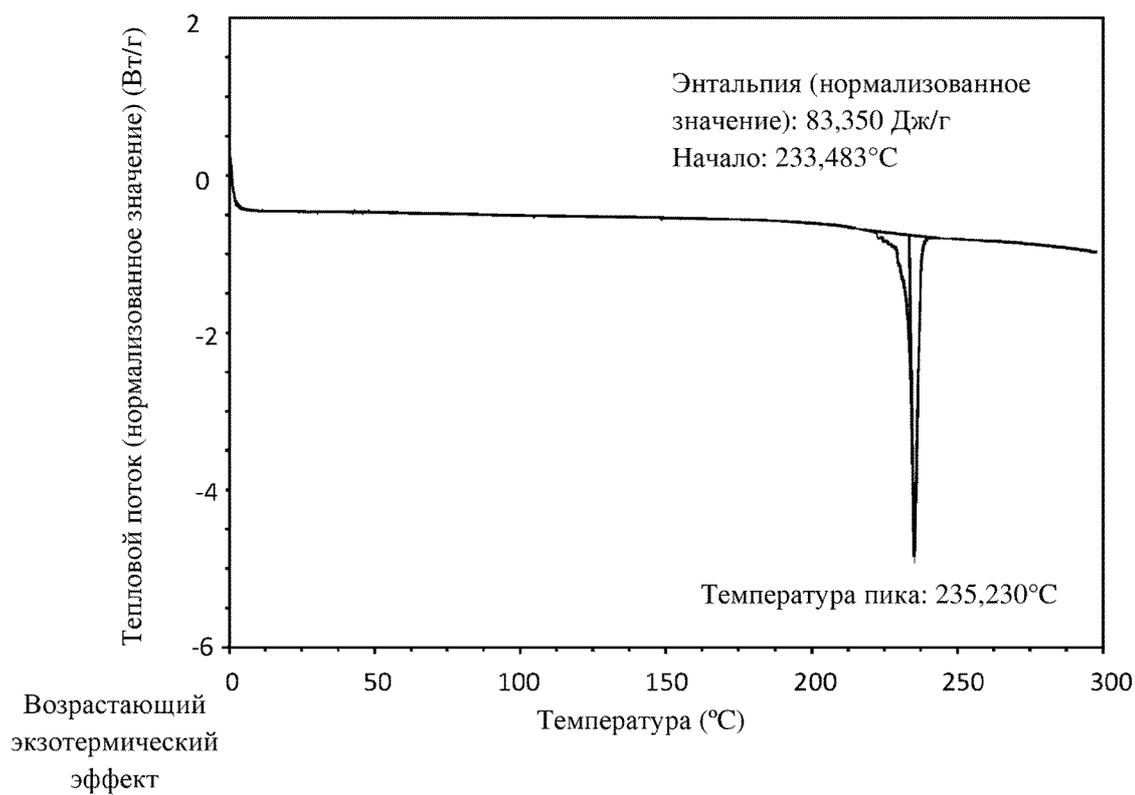
44. Соединение по п. 32, которое представляет собой аморфный (R)-3-(изохинолин-4-ил)-2-оксо-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)имидазолидин-4-карбонитрил.

По доверенности

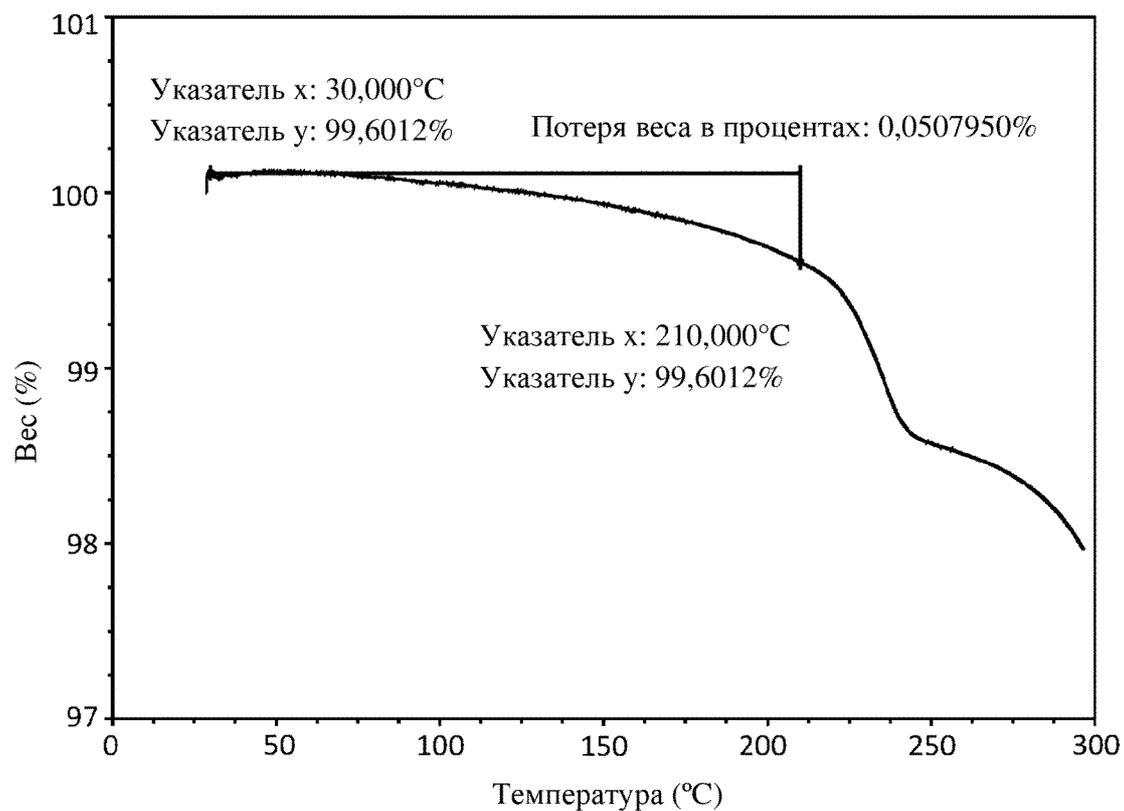
Фигура 1



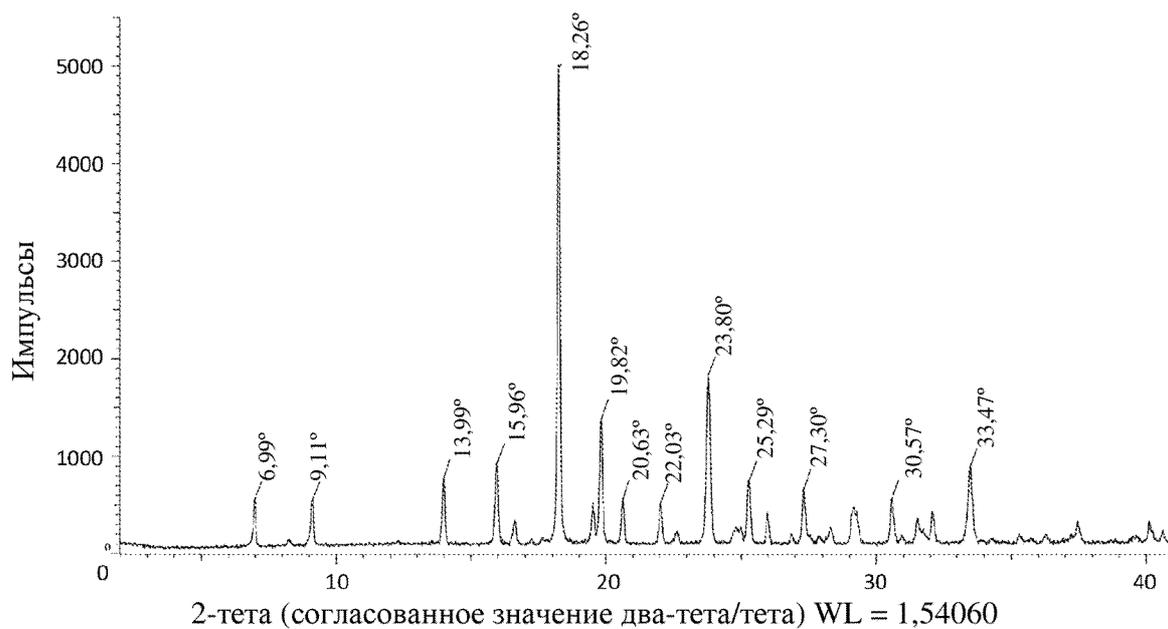
Фигура 2



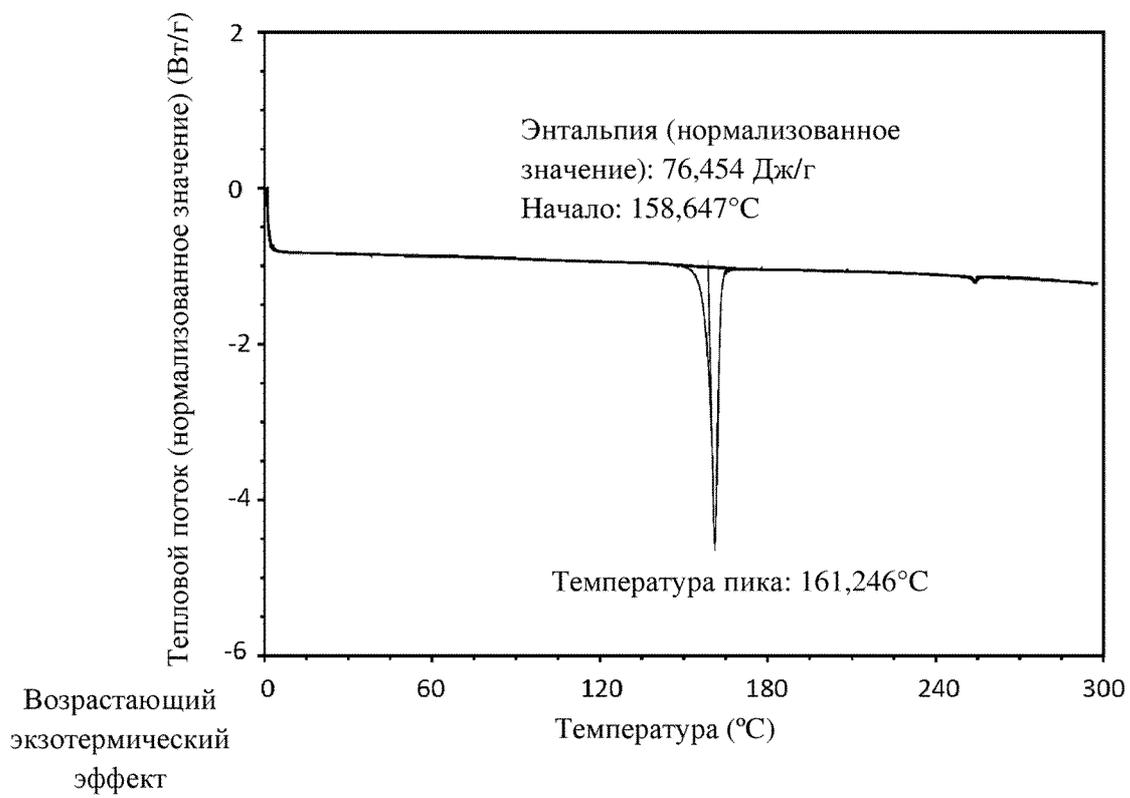
Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5



Фигура 6

