

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490328 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.11

(22) Дата подачи заявки
2022.07.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SARM1

(31) 63/226,557; 63/305,103; 63/368,034

(32) 2021.07.28; 2022.01.31; 2022.07.08

(33) US

(86) PCT/US2022/038577

(87) WO 2023/009663 2023.02.02

(71) Заявитель:

НУРА БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Коллури Рао, Тегли Кристофер
Майкл, Чжу Люшэн, Браун Шон
Померой, Тэскер Эндрю Стюарт,
Грайс Черил А., Рейнолдс Чарльз
Говард (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным пиридина, их композициям и связанным с ними способам, которые могут использоваться для ингибирования активности SARM1, и/или для лечения, или предотвращения неврологических расстройств. Активация SARM1 может вызвать быстрое падение уровня NAD⁺ в поврежденных аксонах, которые затем подвергаются дегенерации. В конкретных вариантах реализации соединения ингибируют аксональную дегенерацию, включая аксональную дегенерацию, которая возникает в результате снижения или истощения NAD⁺ (например, ингибирование SARM1 NADase).

A1

202490328

202490328

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580450EA/022

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SARM1

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет предварительных заявок США №№ 63/226557, поданной 28 июля 2021 г., 63/305103, поданной 31 января 2022 г., и 63/368034, поданной 8 июля 2022 г., каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, а также связанным с ними способам, которые могут быть использованы для ингибирования активности SARM1 и/или для лечения или предотвращения неврологического расстройства.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Старение представляет собой основной фактор риска развития нейродегенеративных заболеваний. Аксональная дегенерация является важным патологическим явлением при многих нейродегенеративных и неврологических расстройствах, включая периферическую невропатию и черепно-мозговую травму (Gerdtz, J. et al., *Neuron*, 2016, 89, 449-60). Аксональная дегенерация также связана, например, с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и боковым амиотрофическим склерозом, при которых дегенерация предшествует появлению симптомов и массовой гибели нейронов (Kurowska, Z. et al., *J. Parkinson's Dis.*, 2016, 6, 703-07). Хотя эти неврологические состояния имеют уникальную этиологию, ингибирование аксональной дегенерации на ранних стадиях состояний может замедлить или предотвратить их прогрессирование, предотвращая потерю функциональных синапсов и поддерживая нейронные связи (Essuman, K. et al., *Neuron*, 2017 Mar. 22, 93(6), 1334-43).

[0004] Аксональная дегенерация после повреждения происходит как в направлении проксимального тела клетки (так называемая ретроградная дегенерация), так и в направлении дистального окончания аксона (так называемая валлеровская или ортоградная дегенерация) (Kanamori A. et al., *Am. J. Pathol.* 2012 Jul; 181(1):62-73). Валлеровская дегенерация, возникающая в той части аксона, которая дистальнее места повреждения, возникает после повреждения аксона как в периферической нервной системе (ПНС), так и в центральной нервной системе (ЦНС). Валлерова дегенерация обычно начинается в течение 24-36 часов после поражения. До дегенерации дистальная часть аксона имеет тенденцию оставаться электрически возбудимой, тогда как после повреждения скелет аксона распадается и мембрана аксона разрывается.

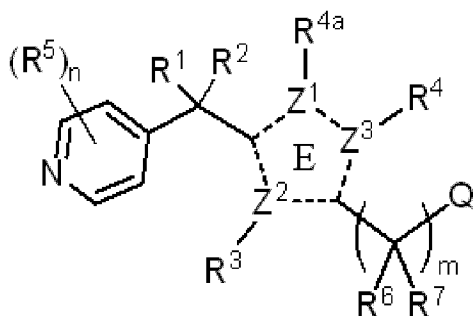
[0005] Процессы гибели тела клетки и дегенерации аксона являются независимыми событиями. Как упоминалось выше, существуют данные, указывающие на то, что дегенерация аксонов предшествует клиническим симптомам нейродегенеративных

заболеваний и происходит до потери тела клетки. Таким образом, аксональная дегенерация представляет собой раннее событие патологических процессов и обеспечивает потенциальную терапевтическую мишень для лечения нейродегенерации до гибели нейрональных клеток (Salvadores, N. et al., Front. Neurosci., 2017, 11, 451).

[0006] Ввиду вышеизложенного необходимы новые методы лечения неврологических расстройств, таких как нейродегенеративные заболевания, путем предотвращения аксональной дегенерации.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

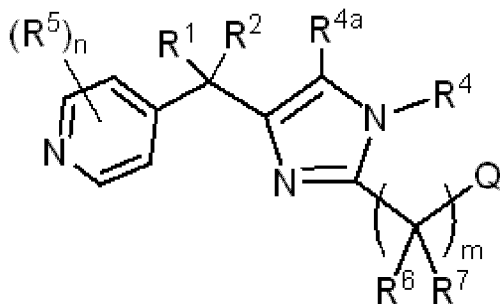
[0007] Настоящее изобретение относится к ингибиторам SARM1, таким как соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где оставляющие элементы определены в настоящем документе.

[0008] В одном аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула IIa;

где:

Q представляет собой -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

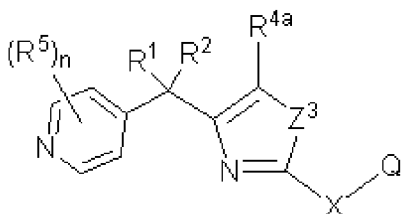
n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2.

[0009] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R² представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁴ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R^{4a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁵ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H и OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где оба, R⁶ и R⁷ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой OH и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой NR^cR^d и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃. В некоторых вариантах

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где n обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где n обозначает 2.

[0010] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула IV;

где:

Z^3 представляет собой S или $\text{N}(\text{R}^4)$;

Q представляет собой -Су, - C_{1-4} алкил-Су, $-\text{CF}_3$ или C_{1-4} алкил- CF_3 ;

X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C_{1-4} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

Су выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

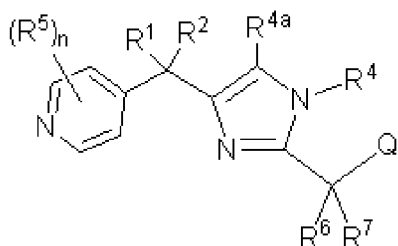
или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN; и
n обозначает 0, 1 или 2.

[0011] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, где X представляет собой $-C(R^6)(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, где X представляет собой $-C(O)-$.

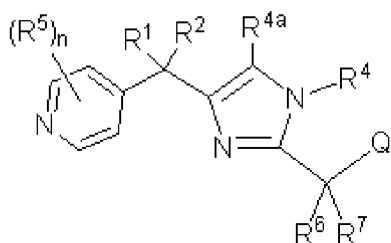
[0012] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула IVa.

[0013] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IVa, где R^4 представляет собой H.

[0014] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль:

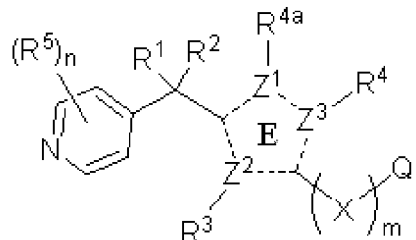


Формула IVb.

[0015] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где R^2 представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где R^{4a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H и OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где оба, R^6 и R^7 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где R^6 представляет собой OH и R^7 представляет собой H. В некоторых

вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IV, IVa или IVb, где n обозначает 1.

[0016] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула II;

где:

Z^1 , Z^2 , и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

X представляет собой -C(R⁶)(R⁷)-, -C(O)- или -C(=N-OH)-;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R³, R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

где R³ отсутствует, когда Z² представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R⁴ отсутствует, когда Z³ представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z¹ представляет собой -O-, -S- или -N=;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d,

$\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

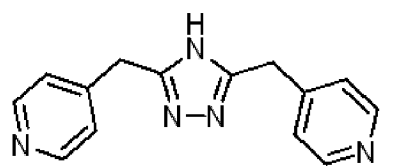
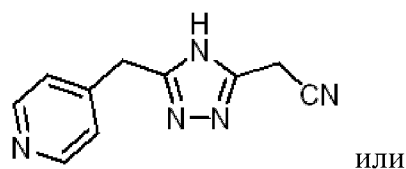
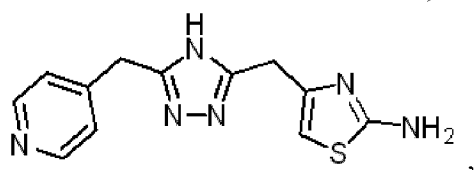
каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

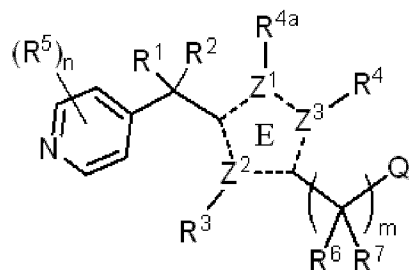
m обозначает 1 или 2,

где соединение является иным, чем:



[0017] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где X представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где X представляет собой $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$.

[0018] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула I;

где:

Z^1 , Z^2 , и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R³, R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

где R³ отсутствует, когда Z² представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R⁴ отсутствует, когда Z³ представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z¹ представляет собой -O-, -S- или -N=;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C₁₋₄ алкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

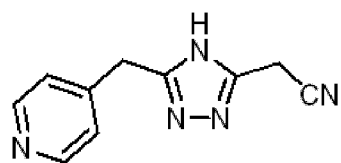
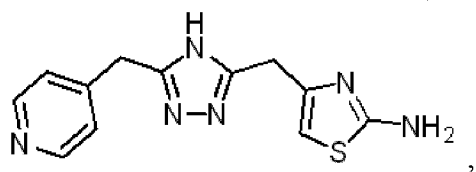
каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

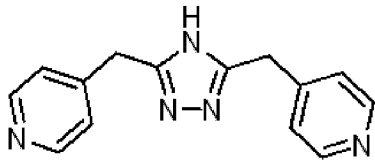
n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2,

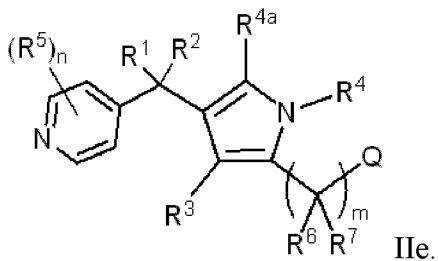
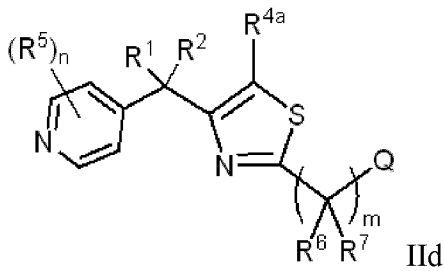
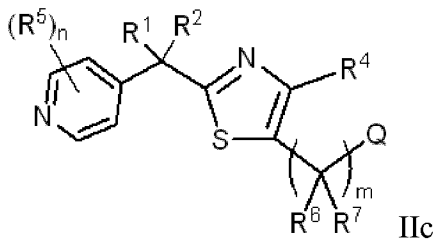
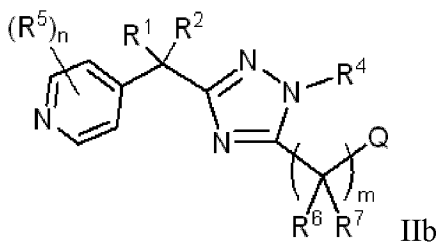
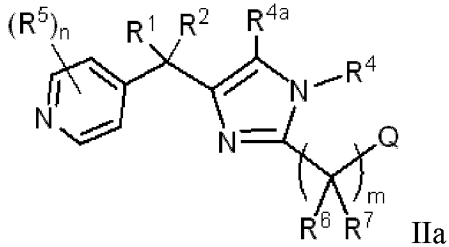
где соединение является иным, чем:



или



[0019] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I или II представляет собой соединение, имеющее структуру формулы IIa, IIb, IIc, IIд или IIe:



[0020] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I или II представляет собой соединение, имеющее структуру формулы IIa:

формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где Q представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где Q представляет собой $-C_u$ или $-C_{1-4}$ алкил- C_u . В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где Q представляет собой $-C_u$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где C_u выбран из C_{6-10} арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{C_u} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где C_u выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{C_u} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где C_u выбран из 5-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{C_u} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где C_u выбран из тиазолила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{C_u} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где C_u представляет собой тиазол. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где каждый заместитель R^{C_u} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где m обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe, где m обозначает 2.

[0022] Настоящее изобретение относится, кроме того, к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0023] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0024] Настоящее изобретение относится, кроме того, к способу ингибирования SARM1, включающему контактирование SARM1 с соединением по изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

[0025] В другом аспекте предложен способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, где контактирование осуществляют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, где контактирование осуществляют *in vitro*.

[0026] Настоящее изобретение относится, кроме того, к способу ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0027] В другом аспекте предложен способ ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, где аксональная дегенерация вызвана аномальным уменьшением или истощением NAD⁺ в аксонах.

[0028] Настоящее изобретение относится, кроме того, к способу лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[0029] В другом аспекте предложен способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение

пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, где неврологическое расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[0030] Настоящее изобретение относится, кроме того, к способу лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с дополнительным фармацевтически активным агентом.

[0031] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с дополнительным фармацевтически активным агентом.

[0032] Настоящее изобретение относится, кроме того, к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

[0033] Настоящее изобретение относится, кроме того, к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при получении лекарственного средства для лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Подобно путям запрограммированной гибели клеток (например, апоптозу) дегенерация аксонов в ответ на травму или заболевание стимулирует локальный сигнальный каскад, который вызывает разрушение поврежденного сегмента аксона (Summers D. W., et al., PNAS USA, 2016 Oct 11, 113(41):E6271-E6280). После травмы скелет аксона распадается, а мембрана аксона разрывается. Вслед за аксональной дегенерацией миелиновая оболочка разрушается, за чем следует инфильтрация макрофагами; макрофаги вместе со шванновскими клетками очищают клеточный мусор, образующийся в результате дегенерации (Coleman M.P., et al., PNAS USA, 1998 Aug, 95(17):9985-90).

[0035] Белок SARM1 (стерильный альфа и мотив TIR 1) (NP_055892) представляет собой белок из 724 аминокислот, участвующий в дегенерации аксонов. Он также участвует в инфекционных и воспалительных заболеваниях. Белок SARM1, также известный как FLJ36296, KIAA0524, MyD88-5, белок 2, содержащий домен SAM, и SAMD2, включает четыре домена: i) сигнал митохондриальной локализации, ii) аутоингибирующую N-концевую область, состоящую из мотивов броненосца/ТЕПЛА, iii) два стерильных альфа-мотива, ответственных за мультимеризацию, и iv) C-концевой рецептор Toll/интерлейкина-1, обладающий ферментативной активностью (Essuman K., et al., Neuron 2017 Mar., 93(6):1334-43.e5).

[0036] Белок SARM1 играет решающую роль в пути валлеровской дегенерации. Активация SARM1 вызывает быстрое падение уровня NAD⁺ в дистальной части

поврежденного аксона, который затем подвергается дегенерации (Gerdtts J. et al., Science 2015 Apr. 348(6233):453-57). Было показано, что стимулирование димеризации домена рецептора Toll/интерлейкина (TIR) SARM1 достаточно, чтобы способствовать потере NAD^+ и дегенерации аксонов.

[0037] Активность SARM1 отвечает, по крайней мере частично, за защитную природу фактора выживания NMNAT2, поскольку было обнаружено, что ферменты NMNAT предотвращают SARM1-опосредованное истощение NAD^+ . Другие сигнальные пути, способствующие дегенерации, включая путь киназы MAP, связаны с активацией SARM1. Было показано, что передача сигналов MAPK способствует потере NMNAT2, что способствует активации SARM1 (см., например, Yang J. et al., Cell 2015 Jan 160(1-2):161-76).

[0038] SARM1 участвует во врожденном иммунном ответе. Он способствует гибели нейронов в ответ на стресс и другие раздражители. SARM1 действует как негативный регулятор TICAM1/TRIF-зависимой передачи сигналов Toll-подобного рецептора путем ингибирования индукции TLR3- и TLR4-зависимых генов, которые играют ключевую роль в активации аксональной дегенерации после травмы. Кроме того, SARM1 специфически блокирует TICAM1/TRIF-зависимую активацию транскрипционного фактора и индукцию генов, не влияя на MYD88-зависимый путь или передачу сигналов, не связанных с TLR. Он также является негативным регулятором активации NF-каппа-B и IRF (см., например, Summers, D.W. et al., J Neurosci., 2014 Jul 9, 34(28):9338-50).

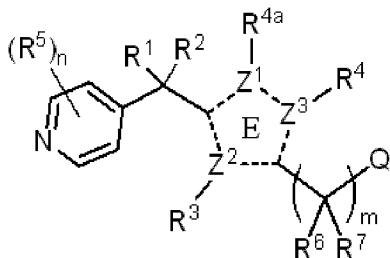
[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к ингибиторам SARM1. Активация SARM1 может вызвать быстрое снижение уровня NAD^+ в поврежденных аксонах, которые затем подвергаются дегенерации. В конкретных вариантах реализации соединения ингибируют аксональную дегенерацию, включая аксональную дегенерацию, которая возникает в результате снижения или истощения NAD^+ (например, ингибирование SARM1 NADase).

[0040] Далее в настоящем документе описаны ингибиторы NAD-гидролазы активного центра SARM1. В некоторых аспектах ингибиторы, описанные в настоящем изобретении, действуют в каталитическом кармане, но не конкурируют напрямую за связывание субстрата. В некоторых аспектах ингибиторы являются неконкурентными проингибиторами, которые действуют путем перехвата реакции гидролиза NAD в нужном месте и подвергаются ковалентному конъюгированию с продуктом реакции аденозиндифосфатрибозой (ADPR). В некоторых вариантах осуществления изобретения полученные аддукты малых молекул с ADPR обеспечивают нокаутную защиту аксонов *in vitro*, снижая уровни транслируемого биомаркерного света нейрофиламентов и обеспечивая функциональную защиту. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе описан способ фармакологического ингибирования, который имеет значение не только для SARM1, но и для более широкой группы родственных NAD гидролаз, связанных с возрастным снижением активности и заболеваниями.

Соединения

[0041] Соединения, описанные в настоящем изобретении, включая их фармацевтически приемлемые соли, активные метаболиты и фармацевтически приемлемые сольваты, являются ингибиторами SARM1.

[0042] Настоящее изобретение относится к ингибиторам SARM1, таким как соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^3 , R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

где R^3 отсутствует, когда Z^2 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^4 отсутствует, когда Z^3 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z^1 представляет собой -O-, -S- или -N=;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C₁₋₄ алкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

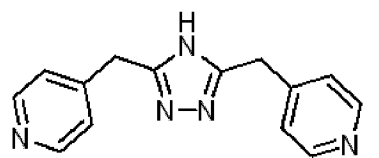
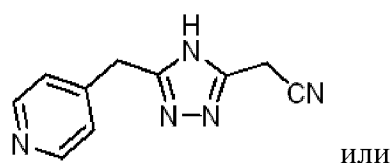
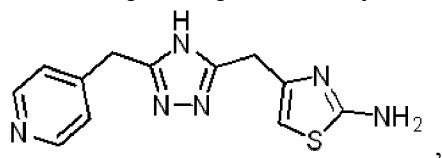
каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

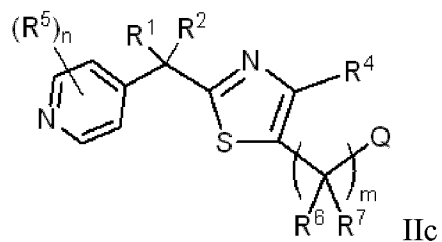
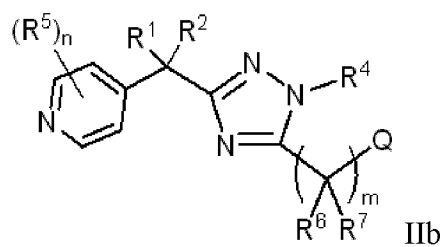
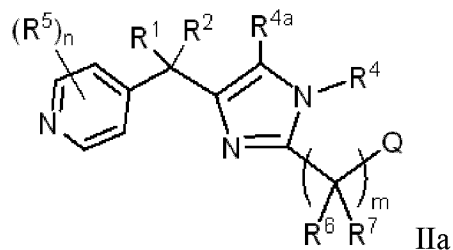
n обозначает 0, 1 или 2; и

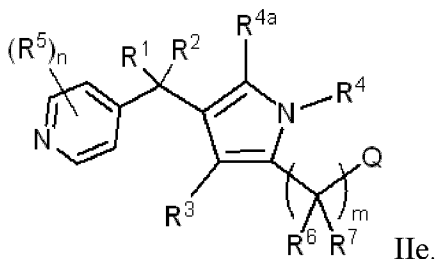
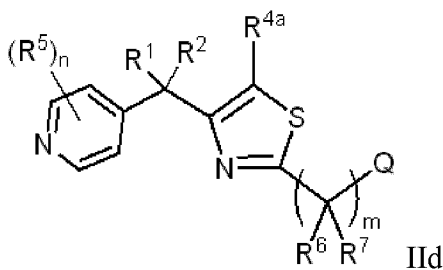
m обозначает 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение является иным, чем:



[0043] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению имеет формулу IIa, IIb, IIc, IIд или IIe:





[0044] В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, выбранное из пиррола, пиразола, имидазола, триазола, тиазола, изоксазола, оксазола, изоксазола, фурана и тиофена. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, выбранное из пиррола, имидазола, триазола и тиазола.

[0045] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H.

[0046] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой H.

[0047] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой H.

[0048] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{4a} представляет собой H.

[0049] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^5 представляет собой H.

[0050] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H и OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба, R^6 и R^7 представляют собой H.

[0051] В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -CN, $-C_{1-4}$ алкил-CN, $-CF_3$ или C_{1-4} алкил- $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -CN или $-C_{1-4}$ алкил-CN. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой $-CF_3$ или C_{1-4} алкил- $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -Су или $-C_{1-4}$ алкил-Су. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -Су.

[0052] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су выбран из C_{6-10} арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила,

CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

[0053] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

[0054] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су выбран из 5-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

[0055] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су выбран из тиазолила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

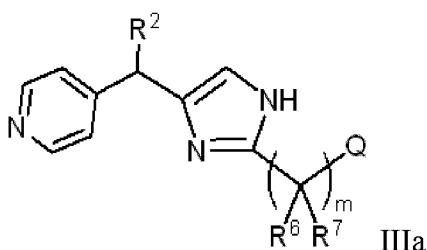
[0056] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой тиазолил.

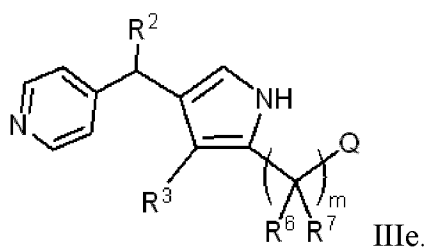
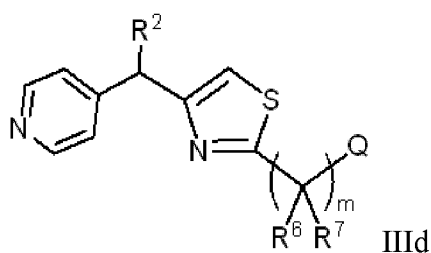
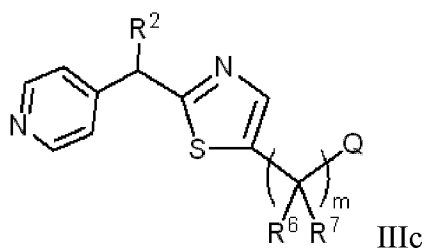
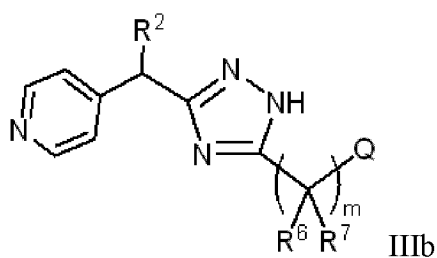
[0057] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый заместитель R^{Cy} независимо выбран из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

[0058] В некоторых вариантах осуществления изобретения n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n обозначает 2.

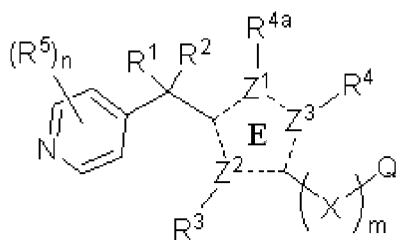
[0059] В некоторых вариантах осуществления изобретения m обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения m обозначает 2.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы IIIa, IIIb, IIIc, IIId или IIIe:





[0061] В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем изобретении описан ингибитор SARM1, который представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула II;

где:

Z¹, Z² и Z³, каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Cy, -C₁₋₄ алкил-Cy, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

X представляет собой -C(R⁶)(R⁷)-, -C(O)- или -C(=N-OH)-;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^3 , R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C_{1-4} алкила;
каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

где R^3 отсутствует, когда Z^2 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^4 отсутствует, когда Z^3 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z^1 представляет собой -O-, -S- или -N=;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

Су выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

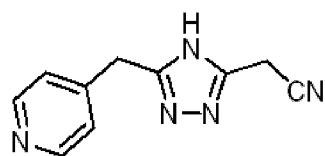
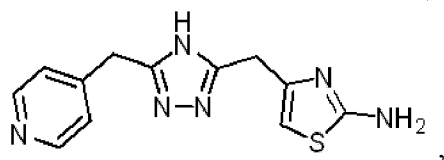
каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2,

где соединение является иным, чем:



или

[0066] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-CF_3$ или C_{1-4} алкил- $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой C_{1-4} алкил- $-CF_3$.

[0067] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$ или $-C_{1-4}$ алкил- $-Cu$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- $-Cu$.

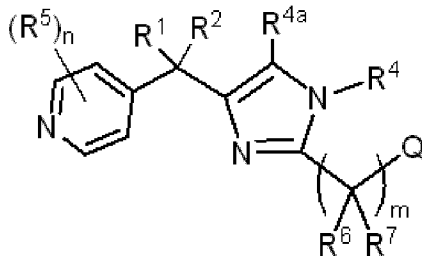
[0068] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu выбран из C_{6-10} арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителем R^{Cys} и каждый заместитель R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

[0069] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где Q представляет собой -Су и Су представляет собой незамещенный тиазолил.

[0070] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где n обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где n обозначает 2.

[0071] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где R² представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы II, где R² представляет собой метил.

[0072] В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем изобретении описано соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула IIa;

где:

Q представляет собой -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄

галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2.

[0073] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁴ выбран из H и C₁₋₄ алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁴ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R^{4a} выбран из H и C₁₋₄ алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R^{4a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R^{4a} представляет собой C₁₋₄ алкил.

[0075] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где m обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где m обозначает 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H и OH. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где оба, R⁶ и R⁷ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой OH и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой -OR^a и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой -OR^a, R^a представляет собой C₁₋₄ алкил и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой -OCH₃ и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой NR^cR^d и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где R⁶ представляет собой NH₂ и R⁷ представляет собой H.

[0076] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-CF_3$ или C_{1-4} алкил- $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой C_{1-4} алкил- $-CF_3$.

[0077] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ или $-C_{1-4}$ алкил- $-Cu$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- $-Cu$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu выбран из C_{6-10} арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cu} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Cu} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu выбран из 5-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{Cu} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{Cu} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы IIa, где Q представляет собой $-Cu$ и Cu представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителем R^{Cu} и каждый заместитель R^{Cu} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

[0079] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где Q представляет собой $-Su$ и Su представляет собой незамещенный тиазолил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где n обозначает 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где n обозначает 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где n обозначает 2.

[0081] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где R^2 представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где R^2 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение формулы Pa , где R^2 представляет собой метил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из следующих:

- 4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
- 4-((2-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
- 2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетонитрил;
- 3-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрил;
- rac*-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;
- (*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;
- (*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;
- 5-((4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метил)тиазол;
- 4-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин;
- 2-(пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;
- 4-(пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;
- rac*-4-(1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)пиридин;
- (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
- (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
- 2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он;
- (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он оксим;
- 4-((5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
- (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
- (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
- (*S*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
- (*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
- (*S*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;

(*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он оксим;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;

(*S*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(*R*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин;

1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

3-Метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол; and

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

[0083] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из следующих:

3-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

2-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

2-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

(*S*)-(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(*R*)-(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(*R*)-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол;

(*S*)-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол;

(*R*)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;

(*S*)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;

(*S*)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин;

(*R*)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанол;

3-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

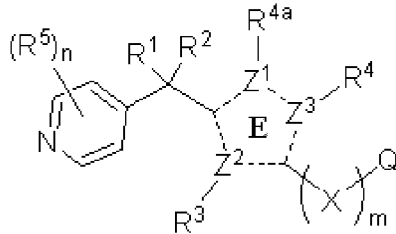
(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол; and
 1,1,1-трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;
 или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

[0084] Следующие варианты осуществления изобретения:

1. Соединение формулы II:



Формула II;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

X представляет собой -C(R⁶)(R⁷)-, -C(O)- или -C(=N-OH)-;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R³, R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

где R³ отсутствует, когда Z² представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R⁴ отсутствует, когда Z³ представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z¹ представляет собой -O-, -S- или -N=;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d,

NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

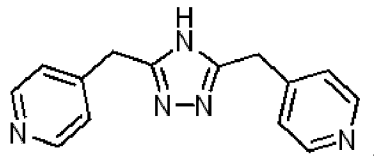
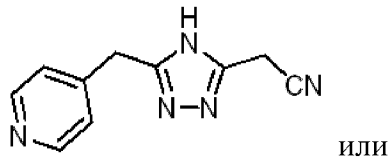
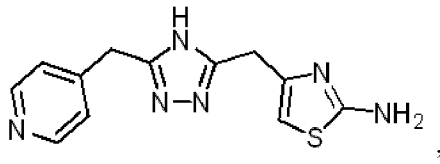
каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2,

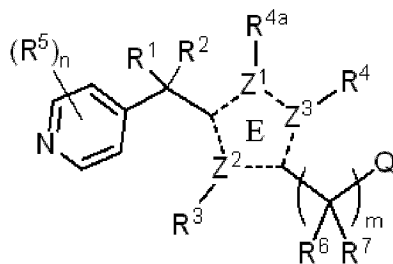
где соединение является иным, чем:



2. Соединение в соответствии с вариантом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$.

3. Соединение в соответствии с вариантом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

4. Соединение формулы I:



Формула I;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил-CN, $-\text{Cu}$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил-Cu, $-\text{CF}_3$ или C_{1-4} алкил- CF_3 ;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^3 , R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C_{1-4} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

где R^3 отсутствует, когда Z^2 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^4 отсутствует, когда Z^3 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z^1 представляет собой -O-, -S- или -N=;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C_{1-4} алкила;

Su выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

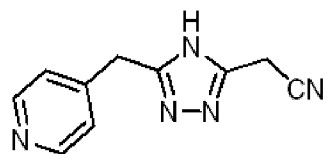
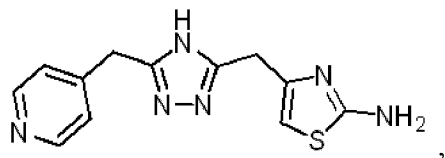
каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

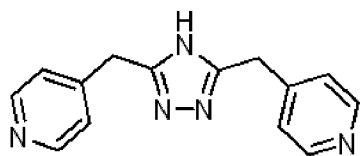
n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2,

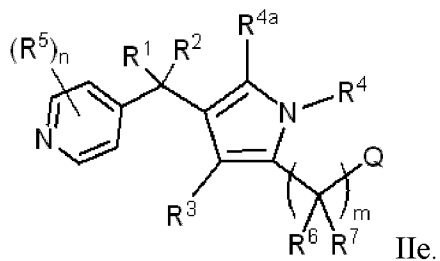
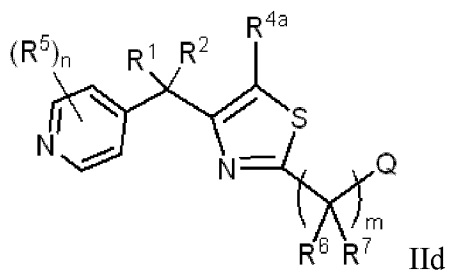
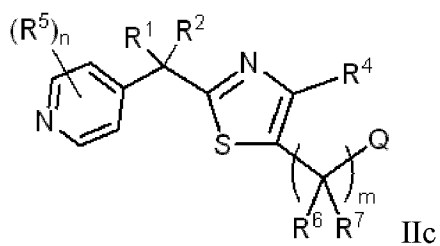
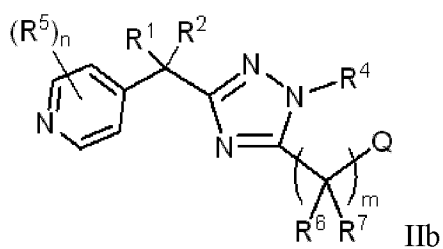
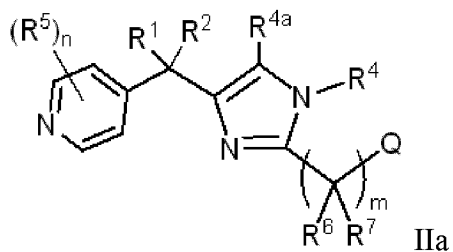
где соединение является иным, чем:



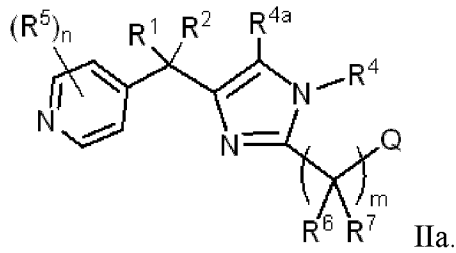
или



5. Соединение в соответствии с вариантом 1 или вариантом 4 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу IIa, IIb, IIc, IIд или IIe:



6. Соединение в соответствии с вариантом 5 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу IIa:



7. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или метил.
8. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.
9. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H.
10. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.
11. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой H.
12. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 представляет собой H.
13. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H и OH.
14. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой H.
15. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба, R^6 и R^7 представляют собой H.
16. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой OH и R^7 представляет собой H.
17. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой NR^cR^d и R^7 представляет собой H.
18. Соединение в соответствии с вариантом 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой NH_2 и R^7 представляет собой H.
19. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой -CN или - C_{1-4} алкил-CN.
20. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой -CN.
21. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой - CF_3 или C_{1-4} алкил- CF_3 .
22. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой - CF_3 .
23. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой -Су или - C_{1-4} алкил-Су.

24. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой -Су.

25. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18, 23 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су выбран из C₆₋₁₀ арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

26. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18, 23 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

27. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18, 23 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су выбран из 5-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

28. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18, 23 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

29. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18, 23 и 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су представляет собой незамещенный тиазолил.

30. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-18 и 23-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^{Cy} независимо выбран из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

31. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где n обозначает 0.

32. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где m обозначает 1.

33. Соединение в соответствии с любым из вариантов 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где *m* обозначает 2.

34. Соединение по варианту 1, которое выбрано из следующих:

4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

4-((2-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетонитрил;

3-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрил;

rac-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

(*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

(*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

5-((4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метил)тиазол;

2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанол;

4-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин;

2-(пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;

4-(пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;

rac-4-(1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)пиридин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол (12a);

2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он hydrochloride;

(*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он оксим;

4-((5-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанамин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанамин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-

амин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-

амин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-

1-амин;

(*R*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-

1-амин;

(*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он оксим;

(*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;

(*S*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(*R*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин;

1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол;

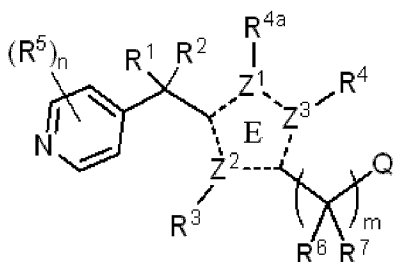
(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 3-метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол; and

(*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и соединение в соответствии с любым из вариантов 1-34 или соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, - C_{1-4} алкил-CN, -Су, - C_{1-4} алкил-Су, -CF₃ или C_{1-4} алкил-CF₃;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^3 , R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C_{1-4} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

где R^3 отсутствует, когда Z^2 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^4 отсутствует, когда Z^3 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z^1 представляет собой -O-, -S- или -N=;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C_{1-4} алкила;

Су выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено

1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

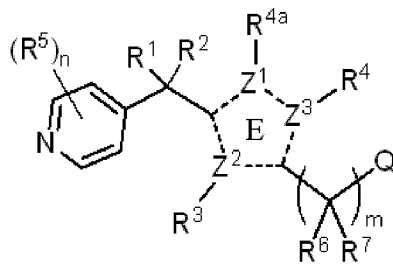
каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и соединение в соответствии с любым из вариантов 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением в соответствии с любым из вариантов 1-34 или соединением формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

Z¹, Z² и Z³, каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R³, R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

где R³ отсутствует, когда Z² представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R⁴ отсутствует, когда Z³ представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z¹ представляет собой -O-, -S- или -N=;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C₁₋₄ алкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5

заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

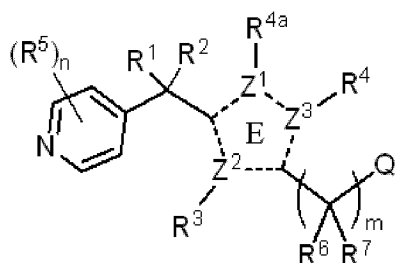
m обозначает 1 или 2.

38. Способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением в соответствии с любым из вариантов 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью.

39. Способ в соответствии с вариантом 37 или вариантом 38 где контактирование осуществляют *in vitro*.

40. Способ в соответствии с вариантом 37 или вариантом 38 где контактирование осуществляют *in vivo*.

41. Способ ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения в соответствии с любым из вариантов 1-34 или соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R³, R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

где R³ отсутствует, когда Z² представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R⁴ отсутствует, когда Z³ представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z¹ представляет собой -O-, -S- или -N=;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C₁₋₄ алкила;

Су выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

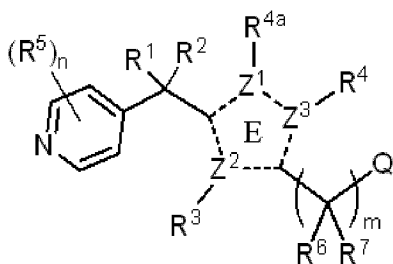
m обозначает 1 или 2.

42. Способ ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения в соответствии с любым из вариантов 1-34; или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ в соответствии с вариантом 41 или вариантом 42, где аксональная дегенерация вызвана аномальным уменьшением или истощением NAD⁺ в аксонах.

44. Способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного

количества соединения в соответствии с любым из вариантов 1-34 или соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z^1 , Z^2 и Z^3 , каждый, независимо, выбраны из O, S, N или C, где кольцо E представляет собой 5-членное ароматическое кольцо;

Q представляет собой -CN, -C₁₋₄ алкил-CN, -Cy, -C₁₋₄ алкил-Cy, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^3 , R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

где R^3 отсутствует, когда Z^2 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^4 отсутствует, когда Z^3 представляет собой -O-, -S- или -N=;

где R^{4a} отсутствует, когда Z^1 представляет собой -O-, -S- или -N=;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, OH, и C₁₋₄ алкила;

Cy выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо

выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2.

45. Способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли.

46. Способ в соответствии с вариантом 44 или вариантом 45 где неврологическое расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

47. Способ в соответствии с любым из вариантов 44-46, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным фармацевтически активным агентом.

[0085] Кроме того, следует учитывать, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть реализованы в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

[0086] В различных местах настоящего описания заместители соединений по изобретению описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что изобретение включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» специально предназначен для индивидуального описания метила, этила C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

[0087] В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы у любого члена кольца в зависимости от валентности. Например, термин «пиридинил», «пиридил» или «пиридиновое кольцо» может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

[0088] В различных местах настоящего описания может присутствовать двухвалентная или связывающая группа. Каждая связывающая группа понимается как связывающая в любом направлении. То есть, если связывающая группа описана как -A-B-, то понятно, если не указано иное, что связывающая группа не ограничена по направлению и может также представлять собой -B-A-. Например, когда связывающая группа записывается как -C(=O)-O-, это также означает -O-C(=O)-.

[0089] Термин «n-членный», где «n» обозначает целое число, обычно описывает количество атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих

кольцо, равно «n». Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

[0090] Для соединений по изобретению, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой различную группировку, независимо выбранную из группы, определяющей переменную. Например, если описывается структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять собой разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

[0091] Как используется в настоящем документе, фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный.

[0092] Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» означает, что атом водорода заменен неводородной группой. Следует учитывать, что замещение в данном атоме ограничено валентностью. В некоторых вариантах осуществления изобретения атом, замещенный оксо (=O), имеет два атома водорода, замененные оксо-заместителем.

[0093] Как используется в настоящем документе, термин «C_{i-j}» где i и j обозначают целые числа, используемый в сочетании с химической группой, обозначает диапазон количества атомов углерода в химической группе, где i-j определяет диапазон. Например, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

[0094] Как используется в настоящем документе, термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, помимо прочего, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил, *n*-гептил и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа представляет собой метил.

[0095] Как используется в настоящем документе, термин «галоген», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F или Cl.

[0096] Как используется в настоящем документе, термин «галогеналкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей заместители атомы галогена вплоть до полной валентности, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления

изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 и тому подобные.

[0097] Как используется в настоящем документе, термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил. Пример алкокси групп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

[0098] Как используется в настоящем документе, «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О- (галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Пример галогеналкокси группы представляет собой - OCF_3 .

[0099] Как используется в настоящем документе, «амино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к NH_2 .

[00100] Как используется в настоящем документе, термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включающему циклические алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро кольца) кольцевые системы. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклогексена, циклогексана и тому подобное, или пиридопроизводные циклопентана или циклогексана. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиден. Термин «циклоалкил» включает также мостиковые циклоалкильные группы (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один мостиковый атом углерода, такие как адамантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированные по одному атому углерода, такие как спиро[2,5]октан и тому подобные). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил,

тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[00101] Как используется в настоящем документе, термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатом в кольце, независимо выбранный из атома азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро кольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и тому подобные. Гетероциклоалкильная группа может также включать мостиковые гетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один мостиковый атом, такой как азаадамтан-1-ил и тому подобное) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированные по одному атому углерода, такой как [1,4-диокса-8-аза-спиро[4,5]декан-N-ил] и тому подобные). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, или около от 3 до 8 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 15 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или около от 2 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная часть представляет собой моноциклическую C₂₋₇ гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридиновое, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

[00102] Как используется в настоящем документе, термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, но этим не ограничивается, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления изобретения арила групп содержит от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил.

[00103] Как используется в настоящем документе, термин «гетероарил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированная кольцевая система) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или несколько гетероатомов в кольце, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, серы и кислорода.

[00104] В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарила группе гетероарильная группа представляет собой 5-14-членную гетероарильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную гетероарильную группу. Примеры гетероарильных групп включают, но этим не ограничиваются, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или тому подобные. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован при условии сохранения ароматической природы кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода или от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

[00105] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Подразумеваются

все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений настоящего изобретения могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

[00106] Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи на соседнюю двойную связь с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин, а также кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н- 1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н- изоиндол, и 1Н- и 2Н-пиразол.

[00107] Соединения по изобретению также включают все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. К изотопам относятся атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению включают по меньшей мере один атом дейтерия.

[00108] Термин «соединение», как используется в настоящем документе, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур, если не указано иное. Термин «соединение» также не ограничивается способом его получения. Таким образом, соединение по изобретению включает молекулы, которые были получены синтетическим или биологическим процессом (например, посредством ферментативной конверсии или метаболизма) или их комбинацией.

[00109] Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли можно обнаружить вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или можно выделить.

[00110] В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению или их соли по существу изолированы. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или существенно отделено от среды, в которой оно образовалось или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере

около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 99% по массе соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники.

[00111] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных разумному соотношению польза/риск.

[00112] Настоящее изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной части в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими методами. Обычно такие соли можно получить путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, органическом растворителе или их смеси. Списки подходящих солей можно найти в работах *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Способы применения

[00113] Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность SARM1. Например, соединения по изобретению можно использовать для ингибирования активности или функции SARM1 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения в клетку ингибирующего количества соединения по изобретению. индивидуум или пациент. Как используется в настоящем документе, термин «в клетке» включает как внутри клеточной мембраны, так и на поверхности клеточной мембраны.

[00114] Соединения по настоящему изобретению в качестве ингибиторов SARM1 могут повышать уровни NAD⁺ в клетке. Соответственно, настоящее изобретение относится, кроме того, к способу повышения уровня NAD⁺ в образце или у пациента,

включающий приведение образца в контакт или введение пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где повышенный уровень NAD⁺ соответствует уровню NAD⁺ до контакта или введения.

[00115] Соединения по изобретению в качестве ингибиторов SARM1 могут ингибировать дегенерацию аксонов. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно направлено на способ ингибирования дегенерации аксонов в образце или у пациента, включающий приведение образца в контакт или введение пациенту ингибирующего количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[00116] Соединения по изобретению могут быть использованы при лечении и профилактике различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью SARM1. Например, соединения по изобретению могут быть использованы при лечении и профилактике неврологических расстройств. Термин «неврологическое расстройство» обычно относится к расстройству, поражающему нервную систему, включая центральную нервную систему или периферическую нервную систему. Термин «неврологическое расстройство» включает также глазные проявления, связанные с нервной системой.

[00117] В некоторых вариантах осуществления изобретения неврологическое расстройство, поддающееся лечению или предотвращению введением соединения по настоящему изобретению, включает нейродегенеративные заболевания. Нейродегенеративные заболевания характеризуются поражением центральной нервной системы и могут диагностироваться по прогрессирующей дисфункции, дегенерации и гибели определенных популяций нейронов, которые часто связаны синаптически. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Хантингтона (БХ), прионную болезнь, болезнь двигательного нейрона (БДН), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), спинальную мышечную атрофию (СМА), боковой амиотрофический склероз (БАС) и эпилепсию.

[00118] Примеры неврологических расстройств, поддающихся лечению или предотвращению в соответствии со способами изобретения, включают спинальную мышечную атрофию (СМА), периферическую невропатию, индуцированную химиотерапией (характерные химиотерапевтические агенты включают алкалоиды барвинка, таксолы и платины), рассеянный склероз (РС), черепно-мозговую травму (ЧМТ), повреждение спинного мозга, инсульт, болезнь Паркинсона, глаукому, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ), пигментный ретинит (РП), возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), невропатии мелких волокон, периферическую невропатию (например, вирусную невропатию), спиноцеребеллярную атаксию, муковисцидоз, семейную амилоидотическую полиневропатию, губчатые энцефалопатии, спинальную и бульбарную мышечную атрофию, аденолейкодистрофию, аденомиелоневропатию, болезнь Александра, боковой амиотрофический склероз (БАС), синдром Бассена-Корнцвейга, паралич Белла, прогрессирующий супрануклеарный паралич

(PSP), центральный pontинный миелолиз, кластерную головную боль, врожденную гипомиелинизацию, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейцфельдта-Якоба, эпилепсию, деменцию (например, лобно-височную деменцию и деменцию с тельцами Леви), нарушения демиелинизации (например, ишемическую демиелинизацию), энцефаломиелит, атаксию Фридриха, болезнь Гоше, наследственную сенсорную и вегетативную невропатию (HSAN), синдром Гурлера, болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию, мигрень и головные боли напряжения, легкие когнитивные нарушения, заболевание двигательных спинонейронов, оптиконевромиелит, болезнь Нимана-Пика, неврит зрительного нерва, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, периферическую невропатию, перивентрикулярную лейкомаляцию, постгерпетическую невралгию, прионную болезнь, прогрессирующий надъядерный паралич, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, болезнь Тея-Сакса, грыжу грудного диска, поперечный миелит, невралгию тройничного нерва, валлерову дегенерацию, дегенерацию мозжечка, порок развития Киари, дистонию, энцефалит (например, детский вирусный энцефалит и вирусный энцефалит Ла-Кросс), гиперэкфлексию, мультифокальную моторную невропатию, мышечную дистрофию, миастению, миопатию, нейрофиброматоз, нейрональный цероидный липофусциноз, невропатии (например, периферическую невропатию), псевдобульбарный аффект, синдром беспокойных ног, расщелину позвоночника, синингомиелию, синдром грудного выхода и поперечный миелит.

[00119] В других вариантах осуществления изобретения неврологическое расстройство, поддающееся лечению или предотвращению введением соединения по настоящему изобретению, представляет собой невропатию. Как используется в настоящем документе, термин «нейропатия» в широком смысле относится к болезненным состояниям нервной системы, включая полиневропатию, невропатию, атаксию и пигментную ретинозу (NARP), семейные амилоидные невропатии, диабетическую невропатию (периферическую невропатию, вызванную сахарным диабетом), периферическую невропатию (например, периферическую невропатию, вызванную химиотерапией (CIPN), включая CIPN, вызванную алкалоидами барвинка, бортезомибом, иксабепилон, талидомидом и его аналогами, таксанами и агентами на основе платины) и краниальную невропатию (например, слуховую невропатию и зрительную невропатию). Этот термин также включает другие невропатии, связанные с генетическими нарушениями (например, нарушения генетической мутации NMNAT2).

[00120] В еще других вариантах осуществления изобретения неврологическое расстройство, поддающееся лечению или предотвращению введением соединения по настоящему изобретению, представляет собой глазную невропатию (например, оптическую невропатию). Термин «оптическая невропатия» относится к повреждению зрительного нерва по ряду причин. Типы оптической невропатии включают ишемическую оптиконевропатию (например, переднюю и заднюю ишемическую оптиконевропатию), неврит зрительного нерва (например, хроническую рецидивирующую воспалительную невропатию зрительного нерва (CRION), одиночный изолированный неврит зрительного

нерва (SION) и рецидивирующий изолированный неврит зрительного нерва), компрессионную оптическую нейропатию, инфильтративную оптическую нейропатию, травматическую оптическую нейропатию, митохондриальные оптические нейропатии и наследственные оптические нейропатии (например, наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), наследственная нейропатия со склонностью к параличу зрительного нерва (HNPP) и доминантная оптическая нейропатия. атрофия).

[00121] В еще других вариантах осуществления изобретения неврологическое расстройство, поддающееся лечению или предотвращению путем введения соединения по настоящему изобретению, представляет собой рассеянный склероз (РС), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией (CIPN), боковой амиотрофический склероз (БАС), глаукому, черепно-мозговую травму (ЧМТ) или инсульт.

[00122] Как используется в настоящем документе, термин «клетка» означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, выделенного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *in vitro* может представлять собой клетку клеточной культуры. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка *in vitro* представляет собой клетку, живущую в организме, например млекопитающего.

[00123] Как используется в настоящем документе, термин «контактирование» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «контактирование» SARM1 или «контактирование» клетки с соединением по настоящему изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему SARM1, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий SARM1.

[00124] Как используется в настоящем документе, термин «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к млекопитающим, и в частности к человеку. Человек или пациент может нуждаться в лечении.

[00125] Как используется в настоящем документе, фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ищет исследователь, ветеринар, врач или другой врач.

[00126] Как используется в настоящем документе, фраза «ингибирующее количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает измеримое ингибирование SARM1 или дегенерацию аксонов в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке.

[00127] Как используется в настоящем документе термин «лечение» или «обработка» относится к 1) ингибированию заболевания у индивидуума, у которого наблюдается или проявляется патология или симптоматика заболевания (то есть остановка

дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), или 2) облегчение заболевания у индивидуума, у которого наблюдается или проявляется патология или симптоматика заболевания (то есть обращение патологии и/или симптоматики вспять).

[00128] Как используется в настоящем документе термин «предотвращение» или «предотвращать» относится к предотвращению заболевания у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу предотвращения заболевания у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированная терапия

[00129] Один или несколько дополнительных фармацевтически активных агентов или способов лечения можно использовать в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Агенты можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению в одной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм. Примеры дополнительных агентов включают акампросат, агомелатин, алмотриптан, амантадин, амисульприд, амитриптилин, апоморфин, арипипразол, азенапин, атомоксетин, баклофен, ботулинический токсин типа А, бромокриптин, буккальный мидазолам, бупренорфин, буспирон, каберголин, карбамазепин, хлордiazопоксид, хлорпромазин, циталопрам, клобазам, кломегтазол, кломипрамин, клоназолам, клозапин, дензапин, ко-бенельдопа, ко-карелдопа, дантролен, дексамфетамин, диазепам, дивальпроекс натрия, донепезил, доксепин, дулоксетин, элетриптан, энтакапон, адреналин, эсциталопрам, эликарбазепин, этосуксимид, финголимод, флуоксетин, флупентиксол, флуфеназин длительного действия для инъекций (умеренный), флувоксамин (Фаверин), фроватриптан, габапентин, галантамин, галоперидол, имипрамин, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, левомепромазин, лиздексамфетамин, литий, лофепрамин, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, луразидон, мелатонин, мемантин, метилфенидат, миансерин, миртазапин, моклобемид, модафинил, наратриптан, неостигмин, нитразепам, нортриптилин, оланзапин, орлистат, орфенадрин, оксазепам, окскарбазепин, палиперидон, палиперидон, пароксетин, перампанел, перголид, перициазин, фенобарбитал, фенитоин, пирацетам, пизотифен, прамипексол, прегабалин, примидон, прохлорперазин, проциклидин, пиридостигмин, квиетиапин, разагилин, ребоксетин, респеридон, ривастигмин, ризатриптан, ропинирол, ротиготин, руфинамид, селегилин, сертралин, оксибат натрия, вальпроат натрия, сульпирид, суматриптан, темазепам, тетрабеназин, тиагабин, тизанидин, толкапон, топирамат, тразодон, тригексифенидил, тримипрамин, вальпроат полунатрия, венлафаксин, вигабатрин, вортиоксетин, золмитриптан, золпидем, зонисамид, зопиклон и зуклопентиксол.

[00130] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных фармацевтически активных агентов могут включать нейропротекторный

агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения нейропротекторный агент представляет собой двойной ингибитор лейцин-зиппер-киназы (DLK). В некоторых вариантах осуществления изобретения нейропротектор представляет собой ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT).

[00131] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных фармацевтически активных агентов могут представлять собой NAD⁺ или предшественник NAD⁺. Предшественники NAD⁺ включают, например, никотинамидрибозид (NR), никотиновую кислоту (NA), рибозид никотиновой кислоты (NaR), никотинамид (NAM), никотинамидмононуклеотид (NMN), мононуклеотид никотиновой кислоты (NaMN), триптофан, витамин B3 и аденидинуклеотид никотиновой кислоты (NAAD).

Фармацевтические составы и лекарственные формы

[00132] При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя.

[00133] Эти композиции можно получить способом, хорошо известным в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Дополнительные подробности о подходящих наполнителях для фармацевтических композиций, описанных здесь, можно найти, например, в работах Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенные в настоящий документ посредством ссылки для такого описания.

[00134] Введение может быть пероральным, местным (в том числе офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем ингаляции или вдвухания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным), глазным (например, глазные капли или интравитреальная, субконъюнктивальная, субтенональная или ретробульбарная инъекция) или парентеральным.

[00135] Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений по изобретению, указанных выше, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении композиций по изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, пакетика, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Так, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, пакетиков, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом или жидком виде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитории, стерильные растворы для инъекций и стерильные фасованные порошки.

[00136] Композиции могут быть составлены в виде стандартной дозированной формы. Термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве разовой дозировки для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

[00137] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобные.

[00138] Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда эти предварительные композиции называются гомогенными, активный ингредиент обычно диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы типа, описанного выше.

[00139] Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать внутреннюю дозировку и внешний дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который препятствует распаду в желудке и

позволяет внутреннему компоненту пройти в двенадцатиперстную кишку в неизменном виде или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолубильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

[00140] Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для перорального введения или путем инъекции, включают водные растворы, сиропы с соответствующим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические средства.

[00141] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят пероральным или назально-дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства или распылительное устройство можно прикрепить к палатке с лицевой маской или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют состав подходящим образом.

[00142] Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобные. При терапевтическом применении композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобные.

[00143] Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать обычными методами стерилизации или можно стерильно фильтровать. Водные растворы можно упаковывать для использования в чистом виде или лиофилизировать, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем.

[00144] Терапевтическая дозировка соединений по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента, а также

от решения врача, назначившего лечение. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и способ введения. Эффективные дозы можно экстраполировать по кривым «доза-реакция», полученным на основе тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

[00145] Изобретение описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие примеры предложены для иллюстративных целей и не предназначены для какого-либо ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать для получения по существу тех же результатов. Было обнаружено, что соединения по примерам являются ингибиторами SARM1 согласно одному или нескольким анализам, представленным в настоящем документе.

ПРИМЕРS

Общий экспериментальные данные:

[00146] Все реакции, чувствительные к воздуху или влаге, проводили в высушенной пламенем стеклянной посуде в атмосфере азота. Все коммерчески доступные реагенты были приобретены у таких поставщиков, как Sigma-Aldrich (MilliporeSigma), Combi-Blocks, Enamine, Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC) и Alfa Aesar, и использовались без очистки, если не указано иное. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) записывали на спектрометрах Bruker AVIII 400 или Bruker AVIII 500. Образцы растворяли в дейтерированном хлороформе (CDCl₃), диметилсульфоксиде (DMCO-*d*₆), ацетонитриле (CD₃CN) или метаноле (CD₃OD). Химические сдвиги регистрировали в миллионных долях (м. д.) и определяли относительно дейтерохлороформа (δ 7,26 м. д.), DMCO-*d*₆ (δ 2,50 м. д.), CD₃CN (δ 1,94 м. д.) или CD₃OD (δ 3,31 м. д.). Данные записывали следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, квин=квинтет, м=мультиплет, шир=широкий). Константы связывания (значения *J*) указаны в герцах (Гц). Масс-спектры ESI низкого разрешения записывали либо на системе Agilent 1200 HPLC/6100 SQ, либо на системе Agilent 1260 Infinity II HPLC/6125 SQ. Измерения ЖХМС записывали на системе Agilent 1200 HPLC/6100 SQ.

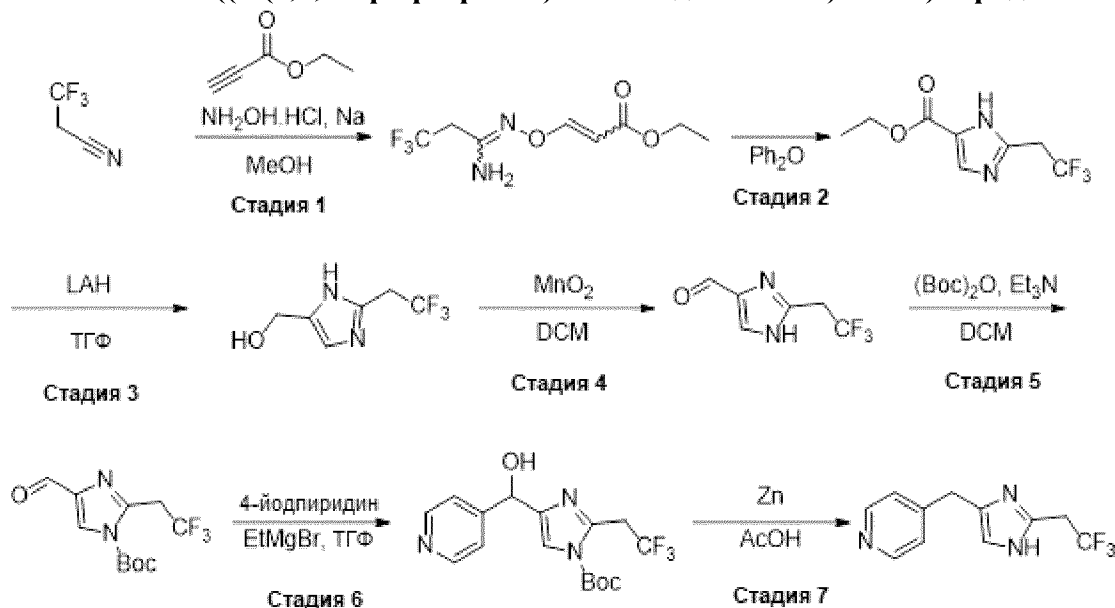
Список сокращений:

Водн.	Водный
Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Вос ₂ O	Вос-ангидрид или ди- <i>трет</i> -бутил дикарбонат
CDI	1,1'-карбонил-диимидазол
д	день(дни)

D	^2H (дейтерий)
DABCO	1,4-диазабцикло[2,2,2]октан
dba	дибензилилиденацетон
DCM	дихлорметан
DMP	Периодинан Десса-Мартина или 3-оксо-1 λ^5 ,2-бензйодоксол-1,1,1(3 <i>H</i>)-триил триацетат
DEA	диэтиламин
DHP	3,4-дигидропиран
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMФ	диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенил фосфорил азид
EDC·HCl	<i>N</i> -этил- <i>N'</i> -(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
эквив.	эквивалент(ы)
FA	муравьиная кислота
ч	час(часы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилең]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
HOBT	1-гидроксибензотриазол
LAN	литийалюминийгидрид
ЖХМС	жидкостная хроматография масс-спектрометрия
LiHMDS	литий бис(триметилсиллил)амид
MS	масс-спектрометрия
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин	минута(ы)
мг	миллиграмм(ы)
мл	миллилитр(ы)
ммоль	миллимоль(и)

M	молярный
MeCN	ацетонитрил
моль	моль(моли)
Ms	метансульфонил
MW	микроволновый
н	нормальность
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
OTf	трифторметансульфонат
Pd/C	палладий на углероде
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
PTSA	п-толуолсульфоновая кислота
¹ H ЯМР	протонный ядерно-магнитный резонанс
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
RT	время удерживания
Rt	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
ТЗР	пропилфосфорный ангидрид
ТВАФ	тетрабутиламмоний фторид
ТВРН	раствор <i>трет</i> -бутил гидропероксида (Luperox [®] , ТВН70Х)
<i>трет</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТНР	тетрагидропиран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Tol	толуол
TosMIC	<i>n</i> -толуолсульфонилметил изоцианид
мас%	массовый процент
об./об.%	объемный процент
мас./об.%	концентрация в граммах на сто миллилитров
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

ПРИМЕР 1: 4-((2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин



[00147] Стадия 1: Этил 3-(((1-амино-3,3,3-трифторпропилиден)амино)окси)акрилат. В колбу, содержащую металлический натрий (843 мг, 36,7 ммоль) в MeOH (10 мл), через капельную воронку медленно добавляли суспензию $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,55 г, 36,7 ммоль) в MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Суспензию фильтровали, фильтрат охлаждали до температуры 0°C и добавляли 3,3,3-трифторпропионитрил (4 г, 36,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученное масло растворяли в MeCN (150 мл) и к раствору добавляли TEA (3,72 г, 36,7 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры 80°C и добавляли раствор этилпропиолата (3,6 г, 36,7 ммоль) в MeCN (20 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 18 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 3-(((1-амино-3,3,3-трифторпропилиден)амино)окси)акрилата (7,1 г, 81%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00148] Стадия 2: Этил 2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-карбоксилат. Этил 3-(((1-амино-3,3,3-трифторпропилиден)амино)окси)акрилат (5 г, 20,8 ммоль) и Ph_2O (60 мл) нагревали до температуры 180°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали и сырую смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-карбоксилата (1,8 г) в виде масла желтого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00149] Стадия 3: (2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метанол. К раствору этил 2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-карбоксилата (1 г, 4,5 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при температуре 0°C добавляли 1М ЛАН в ТГФ (11,2 мл, 11,2 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили

добавлением воды и фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метанола (560 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00150] **Стадия 4: 2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-карбальдегид.** К раствору (2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метанола (560 мг, 3,11 ммоль) в DCM (50 мл) и MeCN (50 мл) добавляли MnO_2 (2,64 г, 31,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-карбальдегида (498 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

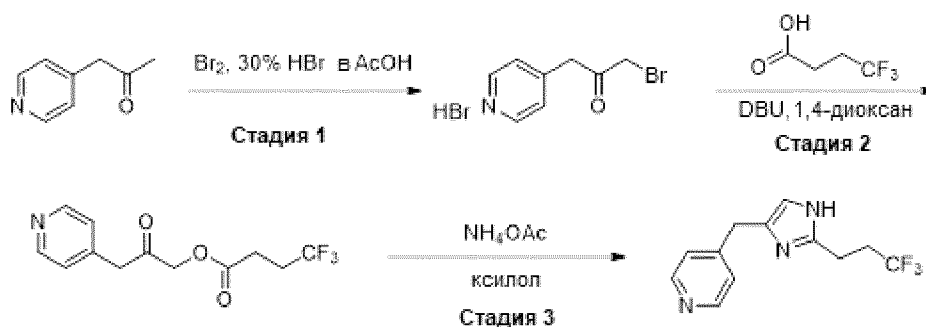
[00151] **Стадия 5: *трет*-Бутил 4-формил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат.** Раствор 2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-карбальдегида (1 г, 5,61 ммоль), TEA (1,13 г, 11,2 ммоль) и $(\text{Voc})_2\text{O}$ (2,45 г, 11,2 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением *трет*-бутил 4-формил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (716 мг, 46%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 179 $[\text{M}+\text{H}-\text{Voc}]^+$.

[00152] **Стадия 6: *трет*-Бутил 4-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат.** Раствор 4-йодпиридина (839 мг, 4,09 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до температуры 0°C и к нему по каплям добавляли EtMgBr (4,10 мл, 4,09 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч и при температуре 0°C добавляли *трет*-бутил 4-формил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат (716 мг, 2,57 ммоль). После добавления полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого *трет*-бутил 4-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (2,87 г) в виде масла коричневого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00153] **Стадия 7: 4-((2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин.** Смесь сырого *трет*-бутил 4-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (2,87 г, 8,03 ммоль) и Zn (5,22 г, 80,3 ммоль) в AcOH (50 мл) нагревали при температуре 130°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок

промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К этому остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и органические продукты экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (308 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,01 (с, 1 H), 8,44 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 7,23 (д, *J*=6,0 Гц, 2 H), 6,84 (с, 1 H), 3,84 (с, 2 H), 3,65 (кв, *J*=10,8 Гц, 2 H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 242 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 2: 4-((2-(3,3,3-Трифторпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин



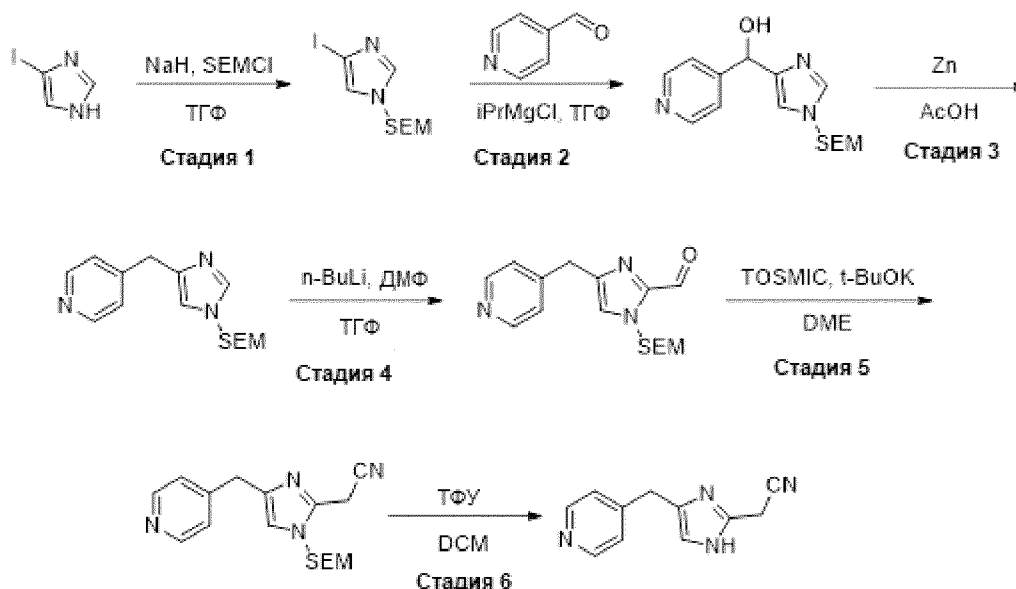
[00154] Стадия 1: 1-Бром-3-(пиридин-4-ил)пропан-2-он гидробромид. В перемешиваемую смесь 1-(пиридин-4-ил)пропан-2-она (25 г, 185 ммоль), HBr (30% в AcOH) (250 мл) в атмосфере азота при температуре 15°C добавляли по каплям бром (29,6 г, 185 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли Et₂O (1 л). Полученную смесь фильтровали и слои на фильтре промывали Et₂O (2×20 мл). После концентрирования при пониженном давлении это давало гидробромид 1-бром-3-(пиридин-4-ил)пропан-2-она (49,8 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 214, 216 [M+H]⁺.

[00155] Стадия 2: 2-Оксо-3-(пиридин-4-ил)пропил-4,4,4-трифторбутаноат. Смесь 4,4,4-трифторбутановой кислоты (3,32 г, 23,3 ммоль) и DBU (8,89 г, 58,4 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К этой смеси добавляли 1-бром-3-(пиридин-4-ил)пропан-2-он (5 г, 23,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-оксо-3-(пиридин-4-ил)пропил-4,4,4-трифторбутаноата (2 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 276 [M+H]⁺.

[00156] Стадия 3: 4-((2-(3,3,3-Трифторпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Смесь 2-оксо-3-(пиридин-4-ил)пропил-4,4,4-трифторбутаноата (0,2 г, 0,727 ммоль) и ацетата аммония (0,56 г, 7,27 ммоль) в 1,2-диметилбензоле (4 мл)

перемешивали в течение 10 мин при температуре 160°C в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения ($\times 10$ реакций для всего 2 г 2-оксо-3-(пиридин-4-ил)пропил-4,4,4-трифторбутаноата). Объединенную смесь очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4-((2-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (79,2 мг, 4,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м. д.): δ 11,65 (с, 1H), 8,61-8,33 (м, 2H), 7,33-7,12 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,89-2,75 (м, 2H), 2,74-2,55 (м, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 3: 2-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетонитрил



[00157] Стадия 1: 4-Йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-имидазол. Раствор 4-йод-1*H*-имидазола (10 г, 0,052 моль) в безводном ТГФ (50 мл) охлаждали до температуры 0°C и добавляли NaH (2,47 г, 0,062 моль, 60%). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 0°C, затем добавляли SEM-Cl (10,3 г, 0,062 моль). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением H_2O (20 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка. Сырой остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-имидазола (9,58 г, 57%) в виде жидкости коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00158] Стадия 2: Пиридин-4-ил(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанол. К раствору 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-имидазола (8,52 г, 0,026 моль) в ТГФ (50 мл) при температуре 0°C добавляли $i\text{PrMgCl}$ (24,3 мл, 0,032 моль, 1,3М в ТГФ). Смесь перемешивали 1 ч при температуре 0°C и добавляли изоникотинальдегид (3,38 г, 0,032 моль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением пиридин-4-ил(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (10,4 г) в виде жидкости коричневого цвета, которую обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS $m/z=306$ [M+H]⁺.

[00159] Стадия 3: 4-((1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор пиридин-4-ил(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (10,4 г, 0,034 моль) и Zn (22,2 г, 0,34 моль) в AcOH (100 мл) нагревали до температуры 130°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали MeOH (50 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к раствору насыщенного водного раствора NaHCO₃ (200 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением 4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (5,50 г) в виде жидкости коричневого цвета, которую обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS $m/z: 290$ [M+H]⁺.

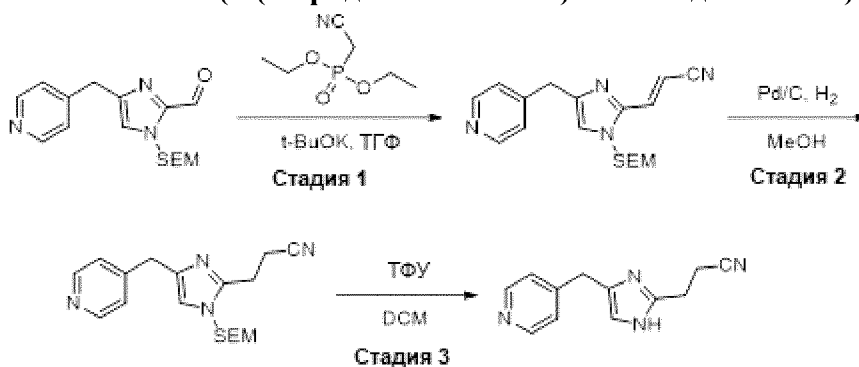
[00160] Стадия 4: 4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид. К перемешиваемому раствору 4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,22 г, 7,67 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при температуре -70°C в атмосфере азота добавляли *n*-BuLi (9,2 мл, 23 ммоль, 2,5М раствор в гексане). Реакционную смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 2 ч, затем добавляли ДМФ (0,841 г, 11,5 ммоль). Смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь гасили добавлением H₂O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (1,05 г, 43%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS $m/z: 318$ [M+H]⁺.

[00161] Стадия 5: 2-(4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетонитрил. К перемешиваемому раствору 4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (250 мг, 0,788 ммоль) и TosMIC (231 мг, 1,18 ммоль) в DME (10 мл), добавляли *трет*-BuOK (134 мг, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли MeOH (50 мл). Полученную смесь нагревали до температуры кипения и перемешивали в течение 2 ч. В это время реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетонитрила (300 мг) в виде жидкости коричневого цвета, которую

обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 329 $[M+H]^+$.

[00162] Стадия 6: 2-(4-(Пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)ацетонитрил. Раствор 2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-ил)ацетонитрила (300 мг, 0,913 ммоль) в смеси DCM/ТФУ (10 мл, об./об.=2:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток добавляли в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали преп-ВЭЖХ с получением 2-(4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)ацетонитрила (37 мг, 24%) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.): δ 11,99 (с, 1 H), 8,44 (д, $J=6,8$ Гц, 2 H), 7,23 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 6,84 (с, 1 H), 4,04 (с, 2 H), 3,82 (с, 2 H). ЖХМС ESI-MS m/z : 199 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 4: 3-(4-(Пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропаннитрил



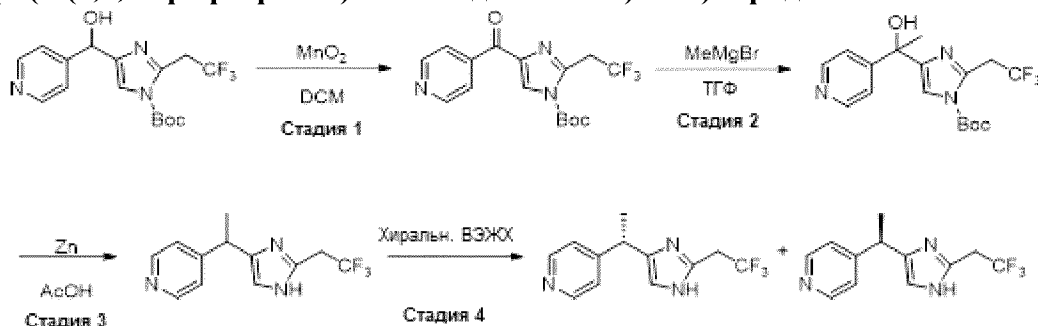
[00163] Стадия 1: (E)-3-(4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-ил)акрилонитрил. Перемешиваемый раствор диэтил(цианометил)фосфоната (167 мг, 0,945 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до температуры 0°C , затем добавляли *трет*-БуОК (106 мг, 0,945 ммоль). После перемешивания смеси при температуре 0°C в течение 1 ч добавляли 4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-карбальдегид (пример 3, стадия 4, 250 мг, 0,788 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили добавлением H_2O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением (E)-3-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-ил)акрилонитрила (150 мг, 47%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 341 $[M+H]^+$.

[00164] Стадия 2: 3-(4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-ил)пропаннитрил. Смесь (E)-3-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-2-ил)акрилонитрила (150 мг, 0,441 ммоль) и Pd/C (15 мг, 10% мас/мас) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода.

Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 3-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрил (126 мг) в виде масла коричневого цвета, которое обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 343 $[M+H]^+$.

[00165] Стадия 3: 3-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрил. Раствор 3-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрила (126 мг, 0,368 ммоль) в смеси DCM/ТФУ (10 мл, об./об.=2:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 3-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропаннитрила (53 мг, 57%) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.) δ 11,67 (с, 1H), 8,43 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,94-2,79 (м, 4H). ЖХМС ESI-MS m/z : 213 $[M+H]^+$.

ПРИМЕРЫ 5, 5a и 5b: (*rac*)-4-(1-(2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин, (*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин и (*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин



[00166] Стадия 1: *tert*-Бутил 4-изоникотиноил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат. Раствор *tert*-бутил 4-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (635 мг, 1,78 ммоль, пример 1, стадия 7), MnO_2 (1,55 г, 17,8 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 4-изоникотиноил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (355 мг) в виде масла коричневого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[M+H-\text{Boc}]^+$.

[00167] Стадия 2: *tert*-Бутил 4-(1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилат. Раствор *tert*-бутил 4-изоникотиноил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилатf (355 мг, 1,00 ммоль) в ТФУ (20 мл) охлаждали до температуры 0°C . К этой смеси добавляли по каплям MeMgBr (2 мл, 2 моль, 1,0М в ТФУ), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч.

Полученную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого *трет*-бутил 4-(1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (420 мг) в виде масла коричневого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00168] Стадия 3: (*rac*)-4-(1-(2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин. Смесь сырого *трет*-бутил 4-(1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-1-карбоксилата (420 мг, 1,13 ммоль) и Zn (735 мг, 11,3 моль) в AcOH (50 мл) нагревали до температуры 130°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, осадок промывали MeOH (50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К этому остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и органические продукты экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридина (95 мг, 37%) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$, м. д.) δ 8,42 (с, 2 H), 7,30 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 6,96 (с, 1 H), 4,14 (с, 1 H), 3,58 (кв, $J=10,8$ Гц, 2 H), 1,61 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

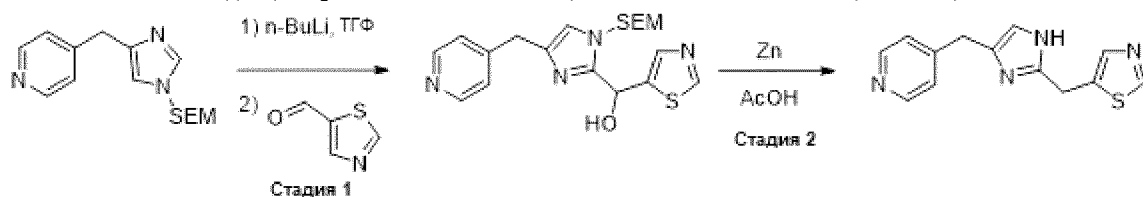
[00169] Стадия 4: (*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин и (*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин. 4-(1-(2-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридин (150 мг, 0,588 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением и ранее элюируемого изомера 4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридина (пример 5а, 50,5 мг) и позднее элюируемого изомера 4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)этил)пиридина (пример 5б, 44,1 мг) в виде твердых веществ белого цвета.

[00170] Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.) δ 12,0 (с, 1H), 8,44 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 7,23 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 6,86 (с, 1 H), 4,03 (кв, $J=7,2$ Гц, 1 H), 3,64 (кв, $J=11,2$ Гц, 2 H), 1,49 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00171] Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.) δ 11,96 (с, 1 H), 8,44 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 7,23 (д, $J=6,0$ Гц, 2 H), 6,87 (с, 1 H), 4,02-4,035 (м, 1 H), 3,64 (кв, $J=11,2$ Гц, 2 H), 1,49 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00172] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 6: 5-((4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метил)тиазол

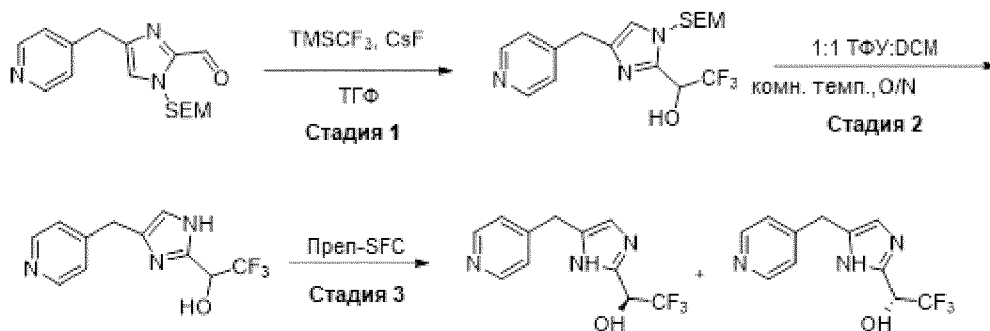


[00173] Стадия 1: (4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (пример 3, стадия 3, 700 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) в атмосфере азота охлаждали до температуры -70°C , добавляли по каплям *n*-BuLi (2,42 мл, 6,04 ммоль, 2,5М раствор в гексане). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -70°C в течение 1 ч и в течение 5 мин медленно добавляли раствор тиазол-5-карбальдегида (812 мг, 7,35 ммоль). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого (4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (1,02 г) в виде масла коричневого цвета и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00174] Стадия 2: 5-((4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)метил)тиазол.
Смесь (4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (1,02 г, сырого, 2,53 ммоль) и Zn (1,65 г, 25,3 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, промывали MeOH (20 мл); фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO_3 (50 мл) и органические продукты экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1 об./об., 3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-((4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)метил)тиазола (51 мг, 8%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , м. д.) δ 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,15 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,89 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕРЫ 7 и 7а: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол



[00175] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанол. К смеси 4-(пиридин-4-

илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (пример 3, стадия 4, 15,5 г, 48,9 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (155 мл) добавляли TMSCF_3 (8,3 г, 58,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли CsF. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанола в виде твердого вещества не совсем белого цвета (15 г, 79%).

[00176] Стадия 2: (*rac*)-2,2,2-Трифтор-1-[4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил]этанол. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанола (300 мг, 0,77 ммоль) в ТФУ (3 мл) и DCM (3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением масла красного цвета. Сырой продукт (230 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*rac*)-2,2,2-трифтор-1-[4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил]этанола (113 мг, 57%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м. д.): δ 12,19 (д, $J=40,6$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,28-7,14 (м, 2H), 7,08 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=65,5$ Гц, 1H), 5,23-4,94 (м, 1H), 3,33 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

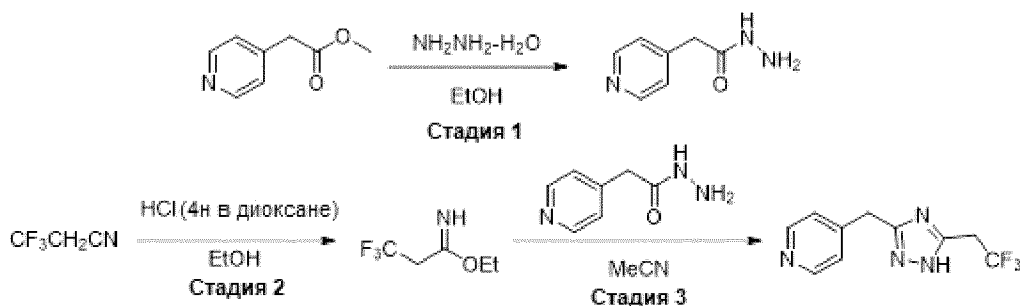
[00177] Стадия 3: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. (*rac*)-2,2,2-Трифтор-1-[4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил]этанол (1 г) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (395 мг, 29%) и Пик 2 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (391 мг, 29%).

Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м. д.): δ 12,25 (с, 1H), 8,51-8,34 (м, 2H), 7,38-7,22 (м, 2H), 7,11 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,25-5,01 (м, 1H), 3,86 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м. д.): δ 12,24 (с, 1H), 8,48-8,42 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,11 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,18-5,06 (м, 1H), 3,86 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00178] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 8: 4-((5-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин



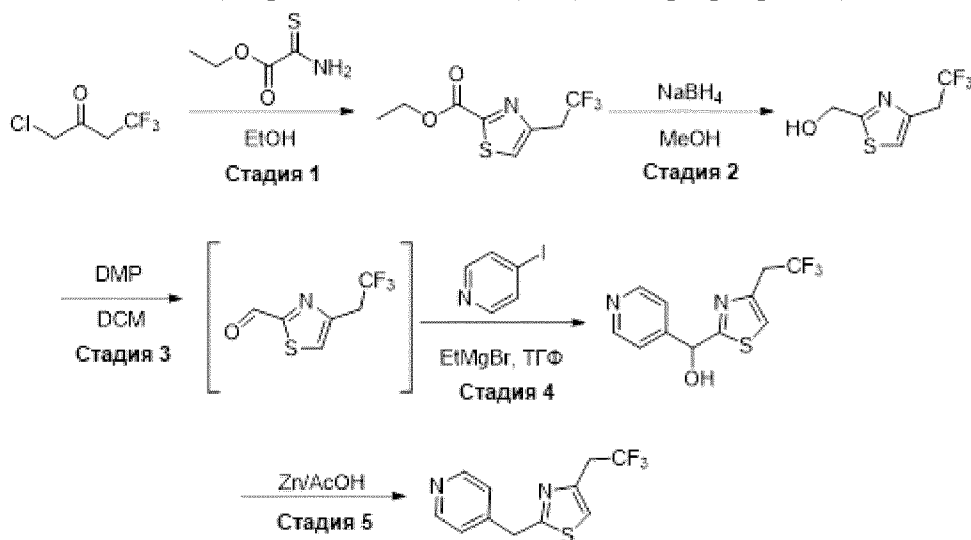
[00179] Стадия 1: 2-(Пиридин-4-ил)ацетогидразид. Раствор метил-2-(пиридин-4-ил)ацетата (206 мг, 1,36 ммоль) и моногидрат гидразина (102 мг, 2,04 ммоль) в EtOH (4 мл)

перемешивали при температуре 75°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(пиридин-4-ил)ацетогидразида (120 мг, 58%) в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 152 $[M+H]^+$.

[00180] Стадия 2: Этил-3,3,3-трифторпропанамидат. К раствору 3,3,3-трифторпропаннитрила (404 мг, 3,7 ммоль) в EtOH при температуре 0°C медленно добавляли HCl (4н в диоксане, 2,5 мл, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3,3,3-трифторпропанамидата в виде твердого вещества белого цвета и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 156 $[M+H]^+$.

[00181] Стадия 3: 4-((5-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин. К раствору 2-(пиридин-4-ил)ацетогидразида (39 мг, 0,26 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли этил-3,3,3-трифторпропанамидат (40 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и при температуре 50°C в течение 20 мин. Затем смесь перемешивали при температуре 105°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридина (2,4 мг, 4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*₃, м. д.) δ 8,50 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,62 (кв, $J=10,8$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 243 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 9: 2-(Пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол



[00182] Стадия 1: Этил 4-(2,2,2-трифторэтил)-тиазол-2-карбоксилат. В сосуд помещали 1-хлор-4,4,4-трифторбутан-2-он (1,81 мл, 0,36 ммоль) и EtOH (2 мл). Затем добавляли этил карбаматотиоформиат (57,7 мг, 0,43 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до температуры 80°C. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-карбоксилата в

виде бесцветного твердого вещества (43 мг) и соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 240 $[M+H]^+$.

[00183] Стадия 2: (4-(2,2,2-Трифторэтил)-тиазол-2-ил)метанол. В сосуд помещали этил 4-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (10,4 мл, 1,04 ммоль) и MeOH (2 мл). В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (118 мг, 3,11 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) и водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)метанола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (200 мг), которое обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: ESI-MS m/z : 198 $[M+H]^+$.

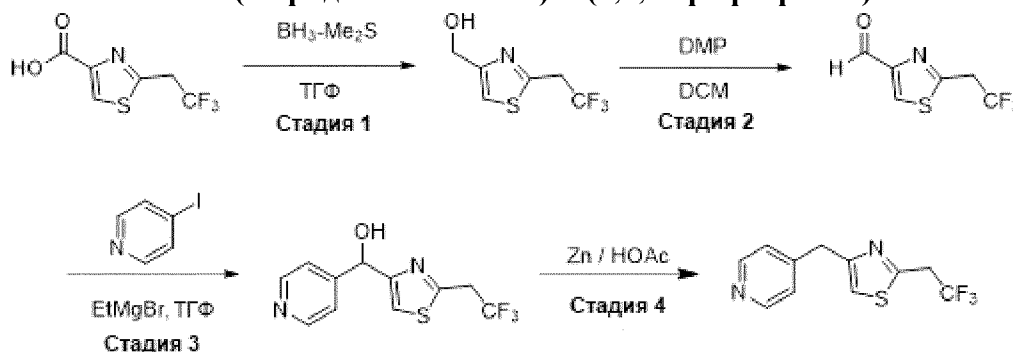
[00184] Стадия 3: 4-(2,2,2-Трифторэтил)-тиазол-2-карбальдегид. В сосуд помещали (4-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-2-ил)метанол (10,4 мл, 1,04 ммоль) и растворяли в DCM (10 мл). Затем в реакционную смесь добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3*H*-1λ⁵,2-бензйодоксол-1-ил ацетат (617 мг, 1,46 ммоль). Спустя 12 ч реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (1×10 мл), насыщенным соевым раствором (1×10 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-карбальдегида в виде масла светло-желтого цвета (82 мг), которое обрабатывали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00185] Стадия 4: Пиридин-4-ил(4-(2,2,2-трифторэтил)-тиазол-2-ил)метанол. В сосуд помещали 4-йодпиридин (1,51 мл, 0,302 ммоль) и растворяли в ТГФ (1,4 мл). Раствор охлаждали до температуры 0°C и в течение 30 секунд добавляли по каплям этилмагнийбромид (0,12 мл, 0,363 ммоль). В реакционную смесь добавляли 4-(2,2,2-трифторэтил)-тиазол-2-карбальдегид (сырой со стадии 3; 59 мг, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) через 30 минут и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×30 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением пиридин-4-ил(4-(2,2,2-трифторэтил)-тиазол-2-ил)метанола (22 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м. д.) δ 8,68-8,44 (м, 2H), 7,51-7,33 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,84 (кв, $J=10,1$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 275 $[M+H]^+$.

[00186] Стадия 5: 2-(Пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол. В сосуд помещали (пиридин-4-ил)(2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-4-ил)метанол (1,42 мл, 0,142 ммоль) и растворяли в уксусной кислоте (1,4 мл). Затем добавляли цинк (52,4 мг, 0,802 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 80°C. Через 18 ч добавляли другую порцию цинка (52,4 мг, 0,802 ммоль). Спустя 2 ч добавляли другую порцию цинка (52,4 мг,

0,802 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение еще 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл) и гасили водным раствором насыщенного водного раствора NaHCO₃ (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 2-(пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазола в виде прозрачного масла желтого цвета (12 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м. д.) δ 8,60 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 7,28 (t, *J*=3,8 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,63 (кв, *J*=10,5 Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 259 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 10: 4-(Пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол



[00187] Стадия 1: (2-(2,2,2-Трифторэтил)тиазол-4-ил)метанол. В высушенный в печи сосуд помещали 2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (435 мг, 2,06 ммоль) и суспендировали в ТГФ (4,7 мл) в атмосфере аргона. Затем в течение 2 мин добавляли по каплям диметилсульфид бора (586 мкл, 6,18 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и гасили путем медленного прибавления 1М раствора HCl. После того, как выделение пузырьков прекращалось, реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с получением пиридин-4-ил(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-ил)метанола (209 мг, 51%) в виде прозрачного масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 198 [M+H]⁺.

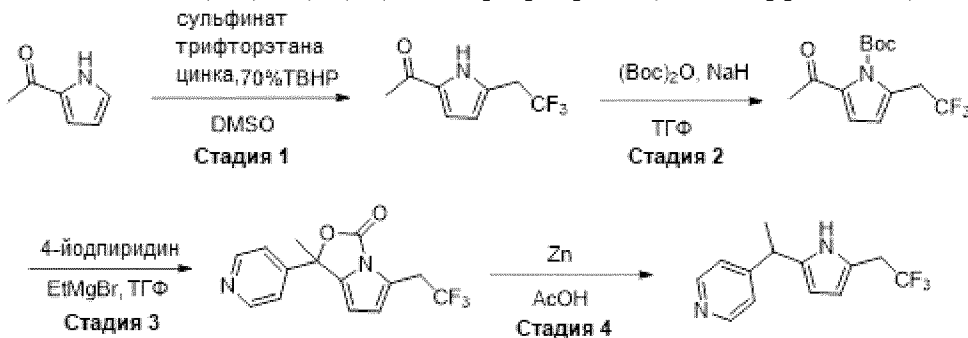
[00188] Стадия 2: 2-(2,2,2-Трифторэтил)тиазол-4-карбальдегид. В сосуд помещали (2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-4-ил)метанол (202 мг, 1,02 ммоль) и растворяли в DCM (4 мл). Реакционную смесь быстро перемешивали в атмосфере аргона и добавляли периодинан Десс-Мартина (739 мг, 1,74 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2-(2,2,2-

трифторэтил)тиазол-4-карбальдегида (113 мг, 56%) в виде бесцветного масла. ЖХМС ESI-MS m/z : 196 $[M+H]^+$.

[00189] Стадия 3: Пиридин-4-ил(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-ил)метанол. В колбу помещали 4-йодпиридин (1,28 мл, 256 мкмоль) и растворяли в ТГФ (1,4 мл). Раствор охлаждали до температуры 0°C и в течение 30 секунд добавляли по каплям этилмагнийбромид (0,133 мл, 0,44 ммоль). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 30 мин медленно добавляли 2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-карбальдегид в ТГФ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением пиридин-4-ил(2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-4-ил)метанола (54 мг, 59%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м. д.) δ 8,68-8,44 (м, 2H), 7,51-7,33 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,84 (кв, $J=10,1$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 275 $[M+H]^+$.

[00190] Стадия 4: 4-(Пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол. В сосуд помещали (пиридин-4-ил)(2-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-тиазол-4-ил)метанол (39 мг, 0,142 ммоль) и уксусную кислоту (1,4 мл). Затем добавляли цинк (93 мг, 1,42 ммоль) и реакцию смесь нагревали при температуре 80°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительно цинк (93 мг, 1,42 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл) и нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (40 мл) и проверяли с помощью pH-бумаги, чтобы pH было ~7. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 4-(пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазола (18 мг, 49%) в виде прозрачного масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м. д.) δ 8,72-8,40 (м, 2H), 7,21 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,84 (кв, $J=10,2$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 259 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 11: (rac)-4-(1-(5-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиррол-2-ил)этил)пиридин



[00191] Стадия 1: 1-(5-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этан-1-он. К перемешиваемому раствору 1-(1*H*-пиррол-2-ил)этан-1-она (100 мг, 0,916 ммоль) и ДМСО (2 мл) добавляли сульфидат трифторэтана цинка (461 мг, 0,916 ммоль), затем *трет*-бутил-гидропероксид (389 мг, 3,02 ммоль, 70% водн.). Реакционную смесь нагревали до температуры 60°C в реакционном сосуде объемом 4 мл. Спустя 2 ч реакционную смесь очищали напрямую хроматографией на силикагеле с получением 1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этан-1-она (54 мг) в виде твердого вещества белого цвета и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 192 [M+H]⁺.

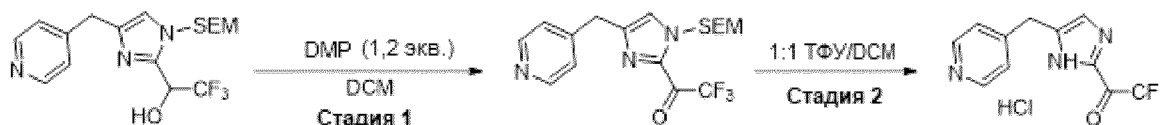
[00192] Стадия 2: трет-Бутил 2-ацетил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-1-карбоксилат. К раствору 1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этан-1-она (54 мг, 0,282 ммоль) и ТГФ (5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли 60% NaN (25 мг, 0,625 ммоль). Спустя 30 мин добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (93 мг, 0,424 ммоль). Спустя 3 ч реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил 2-ацетил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-1-карбоксилата (37 мг, 45%). ЖХМС ESI-MS m/z : 236 [M-tBu]⁺.

[00193] Стадия 3: 1-Метил-1-(пиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*,3*H*-пиррол[1,2-с]оксазол-3-он. В круглодонную колбу объемом 5 мл в атмосфере азота добавляли 4-йодпиридин (6,35 мл, 1,27 ммоль) и ТГФ (3 мл). Раствор охлаждали до температуры 0°C и в течение 30 сек добавляли по каплям раствор этилмагнийбромида (0,423 мл, 1,27 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. При температуре 0°C добавляли *трет*-бутил-ацетил-1*H*-пиррол-1-карбоксилат (200 мг, 0,956 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Спустя 1 ч реакцию гасили добавлением воды и в насыщенный водный слой добавляли твердый NH₄Cl. Водный слой отделяли и органический слой сушили над Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением 1-метил-1-(пиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*,3*H*-пиррол[1,2-с]оксазол-3-она (23,7 мг, 69%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 297 [M+H]⁺.

[00194] Стадия 4: (rac)-4-(1-(5-(2,2,2-Трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)пиридин. К раствору 1-метил-1-(пиридин-4-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*,3*H*-пиррол[1,2-с]оксазол-3-она (23,7 мг, 0,088 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляли порошок цинка (57,3 мг, 0,877 ммоль) и полученную смесь нагревали в реакционном сосуде объемом 4 мл при температуре 125°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением (rac)-4-(1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)пиридина (22 мг, 99%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, м. д.) δ 8,38 (шир. с, 2H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,11-6,08 (м, 2H),

4,14 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,26 (кв, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,59 (д, $J=8,0$ Гц, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 255 $[M+H]^+$.

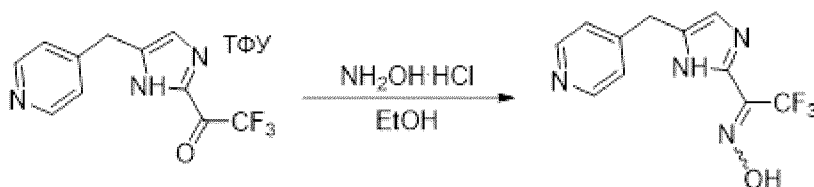
ПРИМЕР 12: 2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-он гидрохлорид



[00195] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-он. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)этанола (пример 7, стадия 1, 300 мг, 0,77 ммоль) и DMP (394 мг, 0,93 ммоль) в DCM (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл) и насыщ. водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-она в виде масла темного цвета (290 мг, 97%). ЖХМС ESI-MS m/z : 386 $[M+H]^+$.

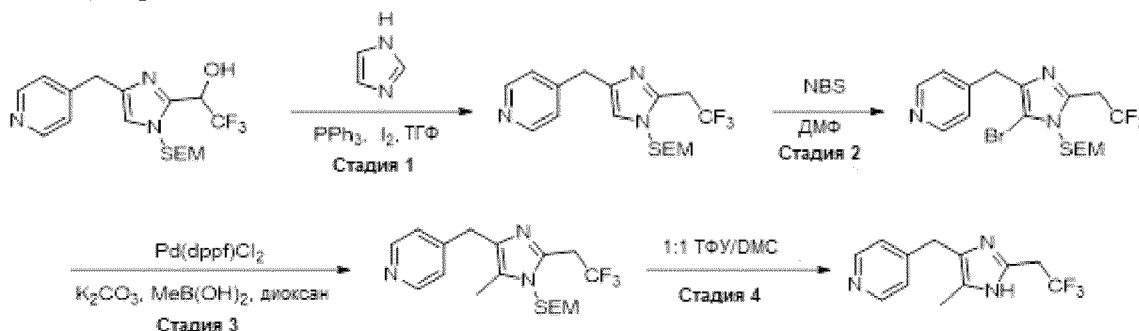
[00196] Стадия 2: 2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-он гидрохлорид. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-она (290 мг, 0,75 ммоль), DCM (2,9 мл) и ТФУ (2,9 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением масла желтого цвета. Остаток растворяли в 4M HCl в диоксане (10 мл) и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением масла желтого цвета. Сырой продукт (200 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением сырого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (105 мг). Сырой продукт вновь очищали посредством преп-ВЭЖХ. Объединенные фракции продукта (500 мл) обрабатывали конц. HCl (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением и очисткой посредством преп-ВЭЖХ для удаления соли NH_4Cl гидрохлорида 2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-она в виде твердого вещества желтого цвета (31 мг, 14%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O , м. д.): δ 8,75-8,58 (м, 2H), 7,84 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 4,42 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 271 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 13: (E/Z)-2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-он оксим



[00197] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторацетата 2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-она (пример 12, 110 мг, 0,298 ммоль) в EtOH (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли NH₂OH·HCl (41 мг, 0,596 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Сырой продукт (100 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он оксима (16 мг, 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,72 (с, 2H), 8,49-8,43 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,98 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 271 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 14: 4-((5-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин



[00198] Стадия 1: 4-((2-(2,2,2-Трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол (пример 7, стадия 1, 1,2 г), трифенилфосфин (0,97 г, 3,7 ммоль), имидазол (0,25 г, 3,7 ммоль), йод (0,47 г, 1,8 ммоль) и тетрагидрофуран (12 мл) объединяли в сосуде объемом 20 мл при температуре 25°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора Na₂SO₃ при температуре 0-10°C и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением 4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (0,56 г) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 372 [M+H]⁺.

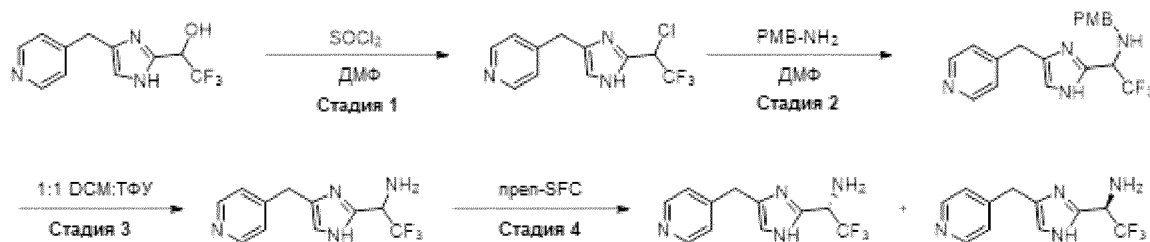
[00199] Стадия 2: 4-((5-Бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Смесь 4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина

(520 мг, 1,4 ммоль) и NBS (274 мг, 1,54 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили с помощью насыщ. водн. раствора Na_2SO_3 при температуре 0-5°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические сои промывали насыщенным соевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла коричневого цвета (300 мг). Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением 4-((5-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (150 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 450/452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00200] Стадия 3: 4-((5-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К раствору 4-((5-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (120 мг, 0,27 ммоль) и метилбороновой кислоты (24 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли K_2CO_3 (110 мг, 0,80 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 мг, 0,005 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 1 мин. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили охлажденной водой при температуре 0-5°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт 4-((5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин (100 мг, масло коричневого цвета) использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00201] Стадия 4: 4-((5-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. В перемешиваемую смесь 4-((5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (100 мг, 0,21 ммоль, чистота ~81%) в DCM (1 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 45°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и H_2O (5 мл), затем подщелачивали до pH 8 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 . Раствор экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла коричневого цвета (80 мг). Сырой продукт очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4-((5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (12 мг, 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.): δ 11,78 (с, 1H), 8,49-8,38 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 3,92-3,70 (д, 2H), 3,58 (м, $J=11,1, 3,2$ Гц, 2H), 2,20-1,97 (д, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕРЫ 15 и 15а: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин



[00202] Стадия 1: (*rac*)-4-((2-(1-Хлор-2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор SOCl_2 (3 мл) в ДМФ (8,5 мг, 0,117 ммоль) охлаждали до температуры 0°C . По частям при температуре 0°C добавляли (*rac*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол (пример 7, стадия 2, 300 мг, 1,2 ммоль) и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (*rac*)-4-([2-(1-хлор-2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил]метил)пиридина (300 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00203] Стадия 2: (*rac*)-2,2,2-Трифтор-*N*-(4-метоксибензил)-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору (*rac*)-4-([2-(1-хлор-2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил]метил)пиридина (300 мг, 1,1 ммоль) в ДМФ (3 мл) по каплям при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли 4-метокси-бензол метанамин (1,5 г, 10,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества коричневого цвета. Сырой продукт (500 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой с получением (*rac*)-2,2,2-трифтор-*N*-(4-метоксибензил)-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амина (200 мг, 49%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00204] Стадия 3: (*rac*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору (*rac*)-2,2,2-трифтор-*N*-(4-метоксибензил)-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амина (180 мг, 0,478 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли ТФУ (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Сырой продукт (200 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*rac*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амина (80 мг, 65%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00205] Стадия 4: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. (*rac*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин (100

мг) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 28%) и Пик 2 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (17 мг, 21%).

Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,48-8,42 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 3,86 (с, 2H); ЖХМС ESI-MS m/z : 257 [M+H] $^+$.

Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,48-8,42 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H); ЖХМС ESI-MS m/z : 257 [M+H] $^+$.

[00206] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 16 и 16а: (*S*)-2,2,2-Трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин



[00207] **Стадия 1:** (*rac*)-2,2,2-Трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. В перемешиваемый раствор 4-((2-(1-хлор-2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридина (пример 15, стадия 1, 300 мг, 1,09 ммоль) в EtOH (3 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям CH_3NH_2 (1 мл, 30% в EtOH). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением масла коричневого цвета. Сырой продукт (100 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амина (60 мг, 20%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 271 [M+H] $^+$.

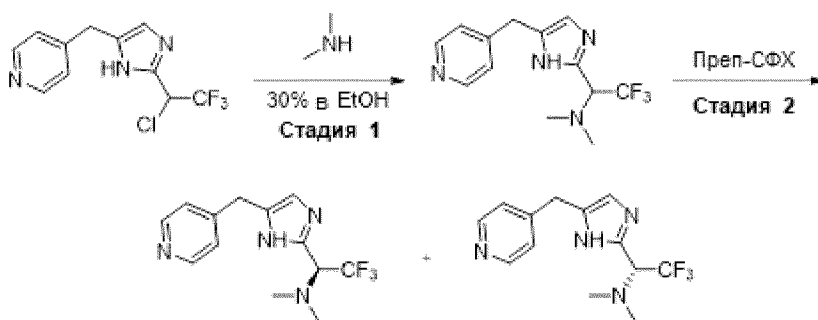
[00208] **Стадия 2:** (*S*)-2,2,2-Трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. Рацемическую смесь (60 мг) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде полутвердого вещества желтого цвета (23 мг, 38%) и Пик 2 выделяли в виде полутвердого вещества желтого цвета (21 мг, 35%).

[00209] **Пик 1.** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,49-8,43 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,29 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,26 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 271 [M+H] $^+$.

[00210] **Пик 2.** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,49-8,43 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,30 (кв, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,26 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 271 [M+H] $^+$.

[00211] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 17 и 17а: (*S*)-2,2,2-Трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин



[00212] Стадия 1: (*rac*)-2,2,2-Трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. К перемешиваемому раствору 4-((2-(1-хлор-2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридина (пример 15, стадия 1, 300 мг, 1,1 ммоль) в EtOH (3 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям диметиламин (30% in EtOH, 1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением масла желтого цвета. Сырой продукт (150 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*rac*)- 2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амина в виде масла желтого цвета (100 мг, 32,3%). ЖХМС ESI-MS m/z : 285 $[M+H]^+$.

[00213] Стадия 2: (*S*)-2,2,2-Трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин. (*rac*)- 2,2,2-Трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин (100 мг) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде масла желтого цвета (28 мг, 28%) и Пик 2 выделяли в виде масла желтого цвета (22 мг, 22%).

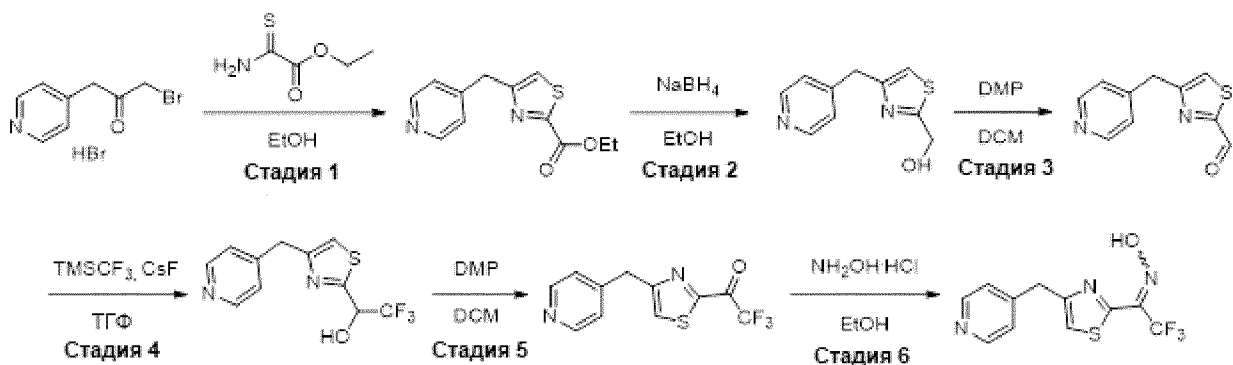
[00214] Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 11,98 (с, 1H), 8,48-8,42 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,48 (кв, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,29 (с, 6H). ЖХМС ESI-MS m/z : 285 $[M+H]^+$.

[00215] Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 11,99 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,23 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,71 (с, 0H), 4,48 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,29 (с, 6H). ЖХМС ESI-MS m/z : 285 $[M+H]^+$.

[00216] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 18: (*E/Z*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-

ОН ОКСИМ



[00217] Стадия 1: Этил 4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-карбоксилат. Смесь гидробромида 1-бром-3-(пиридин-4-ил)пропан-2-она (13,7 г, 46,7 ммоль) и этил 2-амино-2-тиоксоацетата (6,8 г, 51,4 ммоль) в EtOH (80 мл) перемешивали в течение 4 ч при температуре 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь доводили до pH 7 с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн.), экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета (7,0 г, 60%). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 249 [M+H]⁺.

[00218] Стадия 2: (4-(Пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)метанол. Раствор этил 4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-карбоксилата (7,0 г, 28,2 ммоль) в EtOH (100 мл) обрабатывали NaBH₄ (5,4 г, 141,0 ммоль) в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (200 мл) при температуре 0°C и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Полученные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)метанола в виде масла желтого цвета (6,0 г). Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 207 [M+H]⁺.

[00219] Стадия 3: 4-(Пиридин-4-илметил)тиазол-2-карбальдегид. Раствор (4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)метанола (6,0 г, 22 ммоль) в DCM (130 мл) обрабатывали DMP (10,2 г, 24 ммоль) в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением насыщ. водн. раствора тиосульфата натрия (20 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь подщелачивали до pH 7 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-карбальдегида (6,0 г) в виде масла коричневого цвета. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 205 [M+H]⁺.

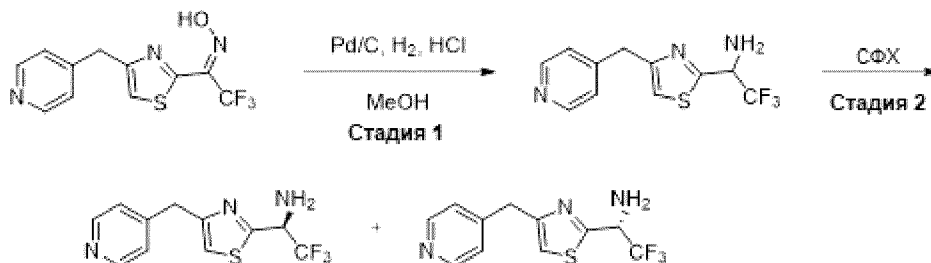
[00220] Стадия 4: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-ол. Раствор 4-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-2-карбальдегида (6,0 г, 14,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) обрабатывали TMSCF₃ (2,5 г, 17,6 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем при температуре 0°C по частям добавляли CsF (2,7 г, 17,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-ола (1,8 г, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 275 [M+H]⁺.

[00221] Стадия 5: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он. К смеси 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-ола (500 мг, 1,8 ммоль) в DCM (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по частям добавляли DMP (850 мг, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 ч при комнатной

температуре. Реакцию гасили добавлением при температуре 0°C насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (10 мл). Полученную смесь подщелачивали до pH 7 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-она (400 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]⁺.

[00222] Стадия 6: (*E/Z*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он оксим. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-она (400 мг, 1,5 ммоль) и NH₂ОНHCl (204 мг, 2,9 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали в течение ночи при температуре 80°C в атмосфере азота. Смесь давали остыть до комнатной температуры. Смесь подщелачивали до pH 7 с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Твердый продукт растирали в EtOAc (20 мл) и фильтровали с получением твердого вещества желтого цвета, который очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-она оксим (31 мг, 7%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 8,47 (с, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,16 (с, 1H), 4,15 (с, 2H); ЖХМС ESI-MS *m/z*: 288 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 19 и 19а: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин



[00223] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин. Раствор (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он оксима (пример 18, стадия 6, 400 мг, 1,4 ммоль) в MeOH (8 мл) в течение 2 мин при комнатной температуре обрабатывали 6M HCl (20 мг, 0,5 ммоль), затем при комнатной температуре по частям добавляли Pd/C (160 мг, 40 мас%) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Сырой продукт (180 мг) очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амина в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, 26%). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 274 [M+H]⁺.

[00224] Стадия 2: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин. Рацемическую смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амина

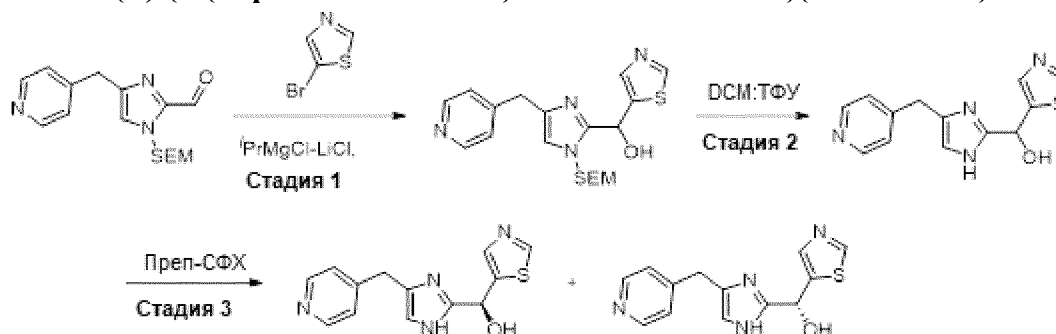
(100 мг) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (23 мг, 6%) и Пик 2 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (23 мг, 6%).

[00225] Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,45-8,51 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,24-7,3 (м, 2H), 4,90 (кв, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,86 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00226] Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,42-8,55 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,2-7,33 (м, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,84 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00227] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 20 и 20а: (*S*)-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол и (*R*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол



[00228] Стадия 1: (*rac*)-(4-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол. Раствор 5-бромтиазола (310 мг, 1,9 ммоль) в ТГФ (15 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,6 мл, 2,1 ммоль) в течение 30 мин, затем по каплям при температуре 0°C добавляли 4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид (пример 3, стадия 4, 500 мг, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением при температуре 0°C смеси вода/лед (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с получением (*rac*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (200 мг, 31%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00229] Стадия 2: (*rac*)-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол. Раствор (4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (200 мг, 0,5 ммоль) в DCM (8,0 мл) в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали ТФУ (8,0 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем при температуре 0°C обрабатывали этан-1,2-диамином (0,5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Остаток очищали первый раз посредством обращенно-фазовой хроматографии с получением (*rac*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (180 мг, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. Сырой продукт очищали второй раз посредством преп-

ВЭЖХ с получением (*rac*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (100 мг, 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

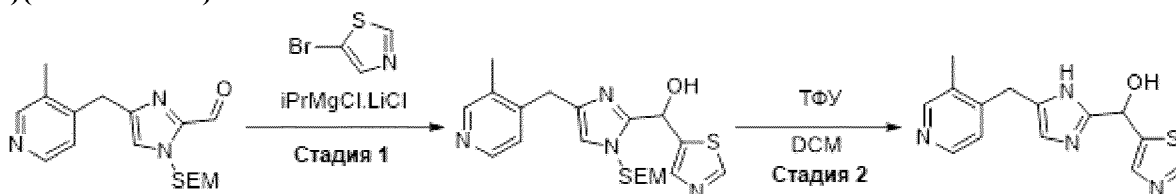
[00230] Стадия 3: (*S*)-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол и (*R*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол. (*rac*)-(4-(Пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол (100 мг) очищали с помощью преп-СФХ. Пик 1 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (29 мг, 22%) и Пик 2 выделяли в виде твердого вещества белого цвета (29 мг, 21%).

[00231] Пик 1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 11,95 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,50-8,36 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,60 (дд, *J*=4,5, 1,9 Гц, 1H), 6,02 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]⁺.

[00232] Пик 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,00 (д, *J*=62,8 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,44 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,31-7,14 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,63-6,50 (м, 1H), 6,02 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 273 [M+H]⁺.

[00233] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 21: (*rac*)-(5-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол



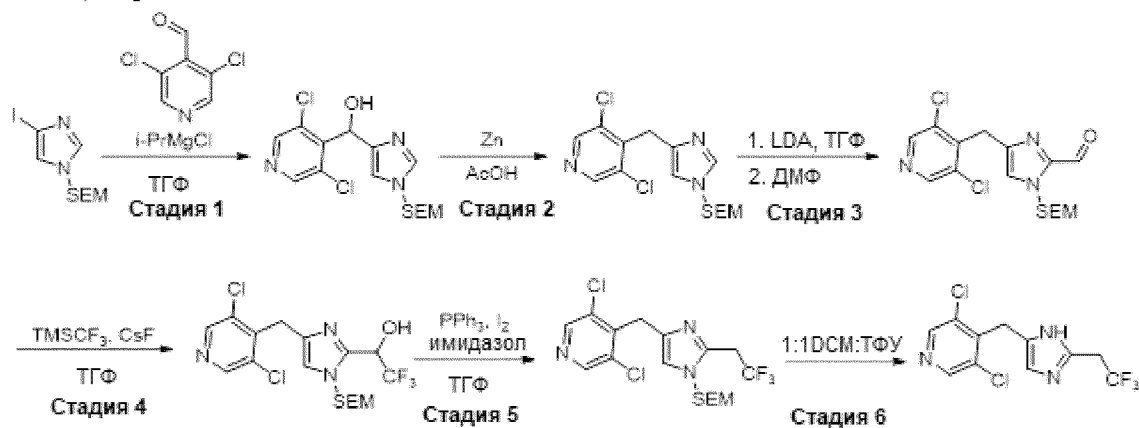
[00234] Стадия 1: (5-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол. К

перемешиваемому раствору 5-бром-1,3-тиазола (430 мг, 2,62 ммоль) в ТГФ (25 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям в течение 10 мин *i*PrMgCl·LiCl (1,92 мл, 2,49 ммоль, 1,3М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и в реакционную систему добавляли по каплям раствор в 1 мл ТГФ (*rac*)-4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (пример 25, стадия 4, 435 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Этот продукт объединяли с другой партией в 50 мг и полученную смесь гасили с помощью насыщ. водного раствора NH₄Cl (50 мл) при температуре 0°C. Затем органические продукты экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (423 мг, 63%) в виде масла светло-коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: =417 [M+H]⁺.

[00235] Стадия 2: (*rac*)-(4-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол. К перемешиваемому раствору (5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (373 мг, 0,89 ммоль) в DCM (4 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям ТФУ (4 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Эту смесь объединяли с другой партией в 50,0 мг и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8-9 с помощью насыщ. водного раствора NaHCO₃ и органические продукты экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением (*rac*)-(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанола (101 мг, 34%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, м. д.): δ 8,98 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,08 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,01 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,27 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: =287 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 22: 3,5-Дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин



[00236] Стадия 1: (3,5-Дихлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанол. К раствору 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазола (6,0 г, 18,5 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) в течение 10 мин при температуре -5°C в атмосфере азота добавляли по каплям бром(изопропил)магний (22,2 мл, 22,2 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. В полученную смесь по частям добавляли 3,5-дихлоризоникотинальдегид (3,9 г, 22,2 ммоль) и перемешивали в течение еще 30 мин. Эту смесь объединяли с другой партией в 500 мг и полученную смесь гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (200 мл) при температуре 0°C. Органические продукты экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла светло-желтого цвета. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (3,5-дихлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (6,40 г, 85%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: =374 [M+H]⁺.

[00237] Стадия 2: 3,5-Дихлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор (3,5-дихлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (5,80 г, 15,5 ммоль) в уксусной

кислоте (58 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали цинком (12,1 г, 186 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и объединяли с другой партией в 500 мг. Выпавшие в осадок твердые продукты фильтровали и слой на фильтре промывали DCM (2×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8-9 с помощью насыщ. водного раствора Na₂CO₃ и органические продукты экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,5-дихлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (4,98 г, 80%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : = 357, 358 [M+H]⁺.

[00238] Стадия 3: 4-((3,5-Дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид. Раствор 3,5-дихлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (3,9 г, 10,9 ммоль) в тетрагидрофуране (78 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота обрабатывали LDA (16,3 мл, 32,7 ммоль, 2М раствор в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение еще 5 мин и добавляли по каплям ДМФ (1,59 г, 21,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч. Эту смесь объединяли с другой партией в 500 мг и полученную смесь гасили добавлением при температуре 0°C насыщ. NH₄Cl (водн.) (100 мл). Органические продукты экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (2,9 г, 54%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : = 386 [M+H]⁺.

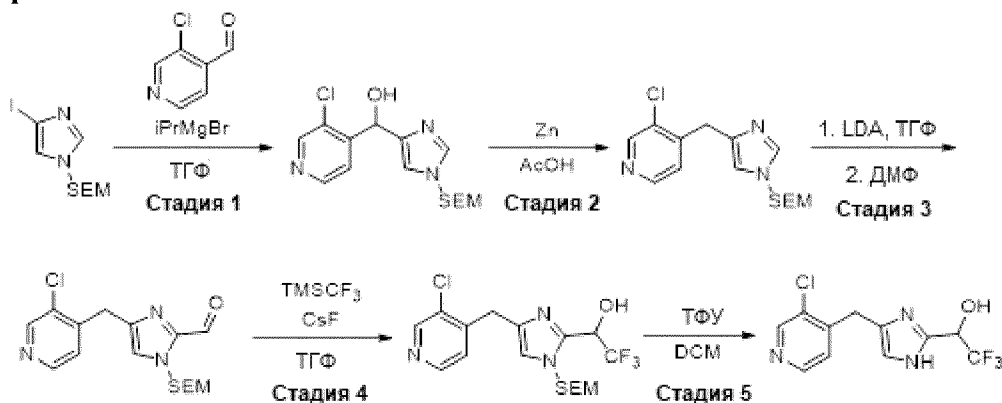
[00239] Стадия 4: 1-(4-((3,5-Дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол. Раствор 4-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (2,40 г, 6,21 ммоль) в тетрагидрофуран (48 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали трифторметилтриметилсиланом (1,32 г, 9,32 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и по частям добавляли CsF (1,42 г, 9,32 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Эту смесь объединяли с другой партией в 500 мг и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-(4-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (2,9 г, 85%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : = 456 [M+H]⁺.

[00240] Стадия 5: 3,5-Дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор 1-(4-((3,5-

дихлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (2,40 г, 5,26 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) обрабатывали трифенилфосфином (1,66 г, 6,31 ммоль), имидазолом (0,43 г, 6,31 ммоль) и йодом (0,80 г, 3,16 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Эту смесь объединяли с другой партией в 500 мг и полученную смесь гасили при температуре 0°C добавлением насыщ. водн. раствора Na₂SO₃ (100 мл). Органические продукты экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,40 г, 85%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : =440 [M+H]⁺.

[00241] Стадия 6: 3,5-Дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин. Раствор 3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (500 мг, 1,14 ммоль) в DCM (2,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали по каплям трифторуксусной кислотой (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO₃, при этом в растворе образовывался осадок продукта. Осадок собирали фильтрацией и промывали водой (2×4 мл) с получением 3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридина (63 мг, 17%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 11,99 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,65 (кв, *J*=11,2 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ -63,63, -63,66, -63,71; ЖХМС ESI-MS m/z : =310 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 23: (rac)-1-(4-((3-Хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол



[00242] Стадия 1: (3-Хлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанол. К раствору 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазола (пример 3, стадия 1, 10 г, 31 ммоль) в ТГФ (100 мл) в течение 20 мин при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям изопропилмагний бромид (37 мл,

37,0 ммоль, 1М раствор в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и в течение 10 мин добавляли по каплям 3-хлоризоникотинальдегид (5,2 г, 37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 0°C. После завершения реакции ее гасили добавлением насыщ. водн. раствором NH₄Cl (200 мл) при температуре 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла светло-желтого цвета. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (3-хлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (2,5 г, 24%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 340 [M+H]⁺.

[00243] Стадия 2: 3-Хлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К раствору (3-хлорпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (1,3 г, 3,8 ммоль) в уксусной кислоте (13 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли цинк (3 г, 46,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции выпавшие в осадок твердые продукты фильтровали и твердые продукты промывали DCM (2×30 мл). Эту смесь объединяли с другой партией в 200 мг и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Этот остаток растворяли в DCM (30 мл) и промывали насыщ. Na₂CO₃ (2×15 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла светло-желтого цвета. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3-хлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (1,1 г, 78%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 324 [M+H]⁺.

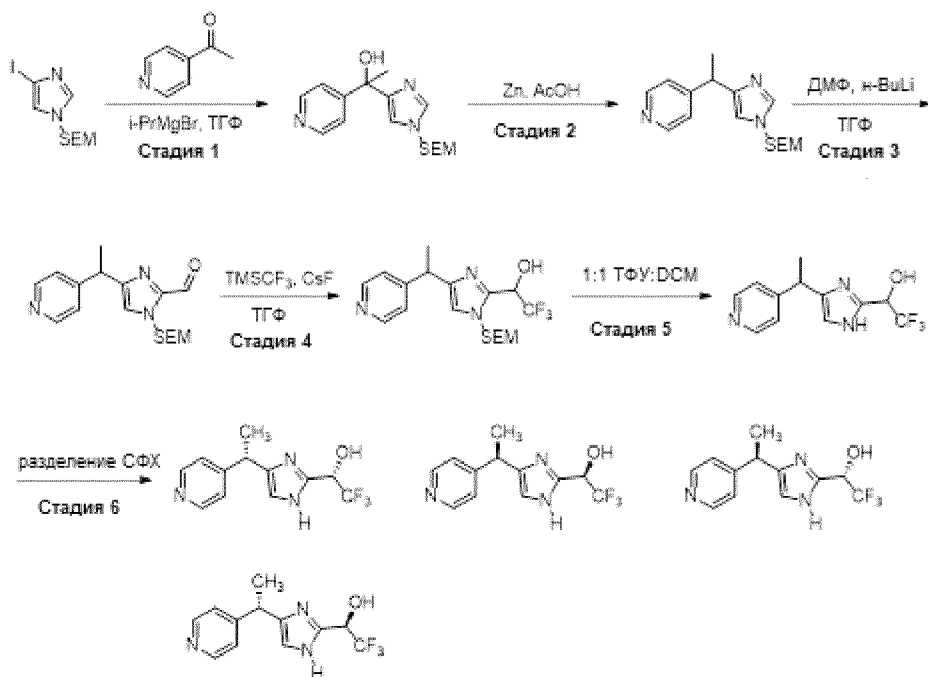
[00244] Стадия 3: 4-((3-Хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид. К раствору 3-хлор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (400 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при температуре -8°C добавляли по каплям LDA (1,49 мл, 34,9 ммоль, 2М раствор в ТГФ) и перемешивали в течение 5 мин. В вышеуказанную смесь при температуре -8°C добавляли по каплям ДМФ (180 мг, 2,5 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакцию гасили при температуре 0°C добавлением насыщ. NH₄Cl (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла светло-желтого цвета. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (143 мг, 32%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 352 [M+H]⁺.

[00245] Стадия 4: 1-(4-((3-Хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол. К раствору 4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-

карбальдегида (120 мг, 0,341 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) при температуре 25°C в атмосфере азота добавляли трифторметилтриметилсилан (72,7 мг, 0,512 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и по частям добавляли CsF (77,7 мг, 0,512 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь объединяли с другой партией в 20,0 мг и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (124 мг, 74%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : =422 [M+H]⁺.

[00246] Стадия 5: 1-(4-((3-Хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол. К раствору 1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (80,0 мг, 0,190 ммоль) в DCM (0,4 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям ТФУ (0,4 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 7-8 с помощью насыщ. водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (14 мг, 25%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,24 (д, *J*=50,4 Гц, 1H), 8,58 (д, *J*=13,4 Гц, 1H), 8,43 (дд, *J*=17,9, 4,9 Гц, 1H), 7,27 (дд, *J*=19,0, 4,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J*=15,6, 5,8 Гц, 1H), 6,95-6,59 (м, 1H), 5,13 (п, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,98 (д, *J*=39,2 Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : =402 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 24, 24а, 24б, 24с: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол, (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол, (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол



[00247] Стадия 1: 1-(Пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этан-1-ол. К перемешиваемому раствору 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазола (5,0 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям 1М *изо*-PrMgBr (16,9 мл, 16,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям 1-(пиридин-4-ил)этан-1-он (2,05 г, 16,9 ммоль) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 1-(пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этан-1-ола (3,7 г, 75%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : =320 [M+H]⁺.

[00248] Стадия 2: 4-(1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридин. Смесь 1-(пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этан-1-ола (3,7 г, 11,5 ммоль) и Zn (9,09 г, 139 ммоль) в AcOH (37 мл) перемешивали в течение ночи при температуре 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 4-(1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридина (3 г, 81%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : =304 [M+H]⁺.

[00249] Стадия 3: 4-(1-(Пиридин-4-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбальдегид. К перемешиваемому раствору 4-(1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридина (2,6

г, 8,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям 2,5М *n*-BuLi (10,2 мл, 25,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли по каплям ДМФ (1,25 г, 17,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь затем выливали в насыщ. водный раствор NH_4Cl (60 мл) при температуре $0-5^{\circ}\text{C}$. Органические продукты экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (1,2 г, 41%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : = 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00250] Стадия 4: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. В перемешиваемую смесь 4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (1,10 г, 3,31 ммоль) и TMSCF_3 (0,71 г, 4,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) при температуре $5-10^{\circ}\text{C}$ по частям добавляли CsF (0,76 г, 4,97 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и органические продукты экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : = 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00251] Стадия 5: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. В смесь 2,2,2-трифтор-1-(4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (1,2 г, 2,98 ммоль) в DCM (12 мл) при температуре $5-10^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (12 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл), полученную смесь подщелачивали до pH 10 с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3 (водн.). Органические продукты экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-(1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (0,50 г, 51% за 2 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : = 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00252] Стадия 6: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((S)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол, (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((R)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол, (S)-2,2,2-трифтор-1-(4-((R)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((S)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-

имидазол-2-ил)этан-1-ол. *rac*-2,2,2-Трифтор-1-(4-[1-(пиридин-4-ил)этил]-1*H*-имидазол-2-ил)этанол (350 мг) разделяли посредством преп-СФХ с получением Пика 1 (57 мг, 16,3%, de(диастереомерный избыток)=100%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (150 мг), смеси других 3 стереоизомеров в виде твердого вещества белого цвета. Пик 2 затем очищали с помощью преп-СФХ с получением Пика 3 (15,3 мг, 10%, de=98,6%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 4 (50 мг), смеси оставшихся 2 стереоизомеров в виде твердого вещества белого цвета. Пик 4 подвергали дальнейшей очистке посредством преп-СФХ с получением Пика 5 (11,2 мг, 22%, de=99,8%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 6 (8,8 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,12 (с, 1H), 8,44 (д, 2H), 7,24 (д, 2H), 7,06 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,16-5,04 (м, 1H), 4,04 (с, 1H), 1,50 (д, *J*=7,2 Гц, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: =272 [M+H]⁺.

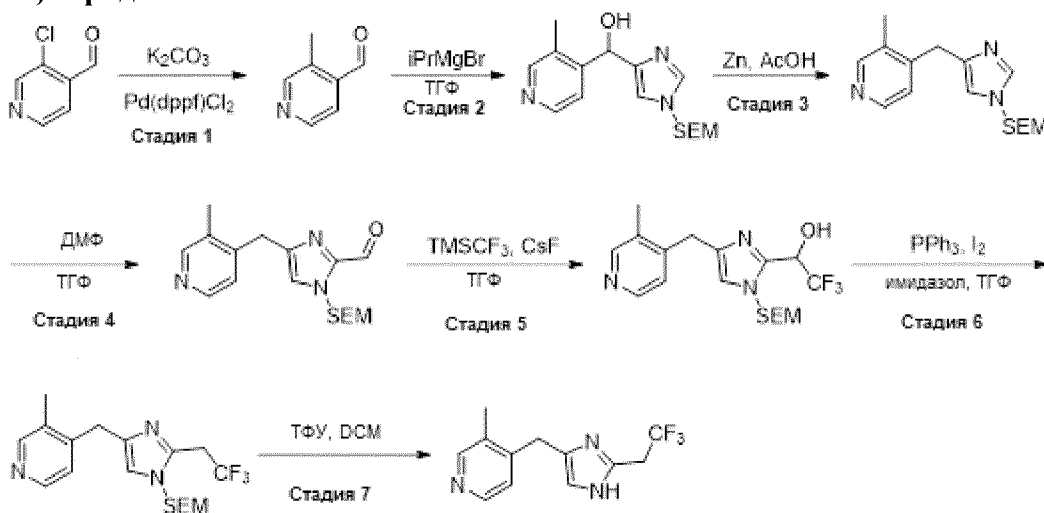
Пик 3. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,10 (с, 1H), 8,44 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 7,25 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 7,15-6,65 (м, 2H), 5,10 (кв, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 1H), 1,50 (д, *J*=7,1 Гц, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: =272 [M+H]⁺.

Пик 5. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,25-12,03 (м, 1H), 8,51-8,41 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,10-6,70 (м, 2H), 5,17-5,05 (м, 1H), 4,17-3,97 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: =272 [M+H]⁺.

Пик 6. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,25-12,00 (м, 1H), 8,51-8,39 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,12-6,66 (м, 2H), 5,16-5,03 (м, 1H), 4,20-3,95 (м, 1H), 1,58-1,40 (м, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: =272 [M+H]⁺.

[00252] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 25: 3-Метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин



[00254] **Стадия 1: 3-Метилизоникотинальдегид.** К раствору 3-хлорпиридин-4-карбальдегида (7,0 г, 49,5 ммоль) и триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (24,8 г, 98,9 ммоль, 50% в ТГФ) в диоксане (94,5 мл) и H₂O (10,5 мл) добавляли K₂CO₃ (13,7 г, 98,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (2,0 г, 2,5 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч при температуре 100°C в атмосфере азота, выпавшие в осадок твердые продукты удаляли

фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением 3-метилизоникотинальдегида (4,2 г, 70%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 122 [M+H]⁺.

[00255] Стадия 2: (3-Метилпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метанол. Раствор 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (10,7 г, 33 ммоль) в ТГФ (107 мл) в течение 20 мин при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали раствором изопропилмагний бромида (39,6 мл, 39,6 ммоль, 1M раствор в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч при температуре 0°C. В вышеуказанную смесь в течение 10 мин при температуре 0°C добавляли по каплям 3-метилизоникотинальдегид (3,6 г, 29,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при температуре 0°C. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) при температуре 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Твердые продукты собирали фильтрацией и слой на фильтре промывали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические растворы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (3-метилпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метанола (6,6 г, 70%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 320 [M+H]⁺.

[00256] Стадия 3: 3-Метил-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К перемешиваемому раствору (3-метилпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метанола (6,95 г, 21,8 ммоль) в уксусной кислоте (70 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли цинк (17,1 г, 261 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 80°C. Выпавшие в осадок твердые продукты собирали фильтрацией и слой на фильтре промывали DCM (2×30 мл). Полученную органические раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (2×15 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением 3-метил-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (4,7 г, 71%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 304 [M+H]⁺.

[00257] Стадия 4: 4-((3-Этилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбальдегид. К раствору 3-метил-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (4,70 г, 15,5 ммоль) в ТГФ (94 мл) при температуре -8°C добавляли по каплям LDA (23,2 мл, 46,5 ммоль, 2M раствор в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре -78°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям диметилформамид (2,26 г, 31,0 ммоль) и затем перемешивали в течение 0,5 ч при температуре -78°C. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (150 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. Выпавшие в

осадок твердые продукты экстрагировали воронкой с DCM (2×30 мл). Объединенные органические растворы концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (3,45 г, 67%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 332 [M+H]⁺.

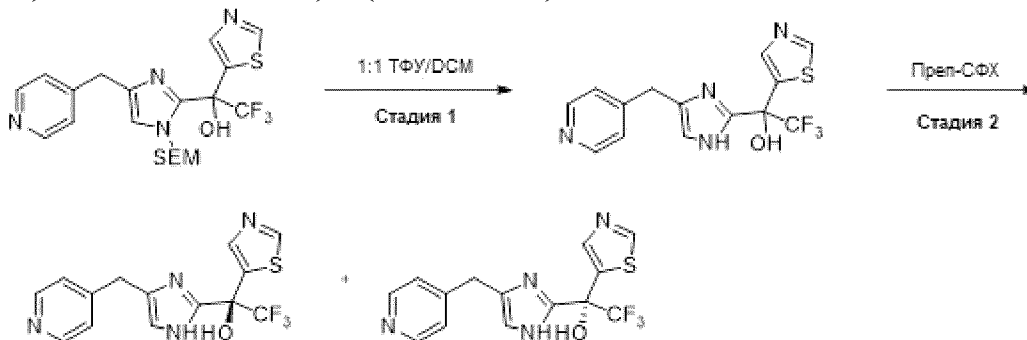
[00258] Стадия 5: 2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. Раствор 4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (3,15 г, 9,5 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали трифторметилтриметилсиланом (2,03 г, 14,3 ммоль), затем при температуре 0°C по частям добавляли фторид цезия (2,17 г, 14,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (3,26 г, 78%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 402 [M+H]⁺.

[00259] Стадия 6: 3-Метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (2,0 г, 4,98 ммоль) в тетрагидрофуране (34 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (1,57 г, 5,98 ммоль), имидазол (0,41 г, 5,98 ммоль) и йод (0,76 г, 2,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 70°C. Реакцию гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ при температуре 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Выпавшие в осадок твердые продукты экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 3-метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (1,46 г, 63%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 386 [M+H]⁺.

[00260] Стадия 7: 3-Метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К раствору 3-метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (500 мг, 1,3 ммоль) в DCM (2,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (2,5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 7-8 с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (водн.) и органические продукты экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 3-метил-4-((2-

(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (190 мг, 57%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 11,98 (д, *J*=30,2 Гц, 1H), 8,36-8,24 (м, 2H), 7,06 (дд, *J*=24,3, 5,0 Гц, 1H), 6,86-6,57 (м, 1H), 3,84 (д, *J*=44,3 Гц, 2H), 3,65 (квд, *J*=11,1, 5,6 Гц, 2H), 2,26 (д, *J*=4,5 Гц, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 26 и 26а: (*R*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол и (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол



[00261] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол. Раствор 2,2,2-трифтор-1-[4-(пиридин-4-илметил)-1-([2-(триметилсилил)этокси]метил)имидазол-2-ил]-1-(1,3-тиазол-5-ил)этанола (100 мг, 0,21 ммоль) в DCM (1 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-[4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-(1,3-тиазол-5-ил)этанола (50 мг, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета.

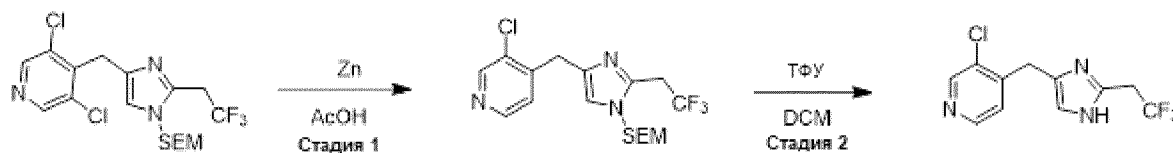
[00262] Стадия 2: (*R*)-2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол и (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол. Рацемическую смесь (50 мг) разделяли посредством преп-СФХ. Пик 1 собирали в виде твердого вещества белого цвета (4,6 мг, 9%) и Пик 2 собирали в виде твердых веществ белого цвета (7,4 мг, 14%).

Пик 1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,41 (с, 1H), 9,14 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,65-8,27 (м, 2H), 8,09 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,91 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 341 [M+H]⁺.

Пик 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,40 (д, *J*=66,4 Гц, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,46 (ддд, *J*=9,2, 4,4, 1,6 Гц, 2H), 8,27 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,38-7,15 (м, 2H), 6,86 (д, *J*=73,0 Гц, 1H), 3,91 (д, *J*=27,0 Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 341 [M+H]⁺.

[00263] Абсолютная стереохимия была приписана произвольно и наблюдались ротамеры.

ПРИМЕР 27: 3-Хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин

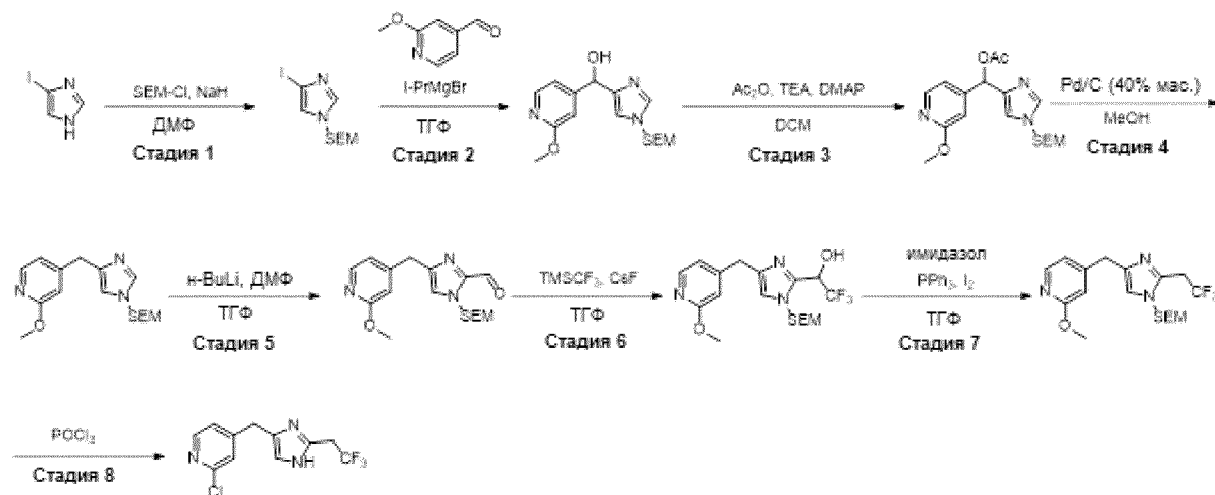


[00264] Стадия 1: 3-Хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин.

К перемешиваемому раствору 3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (1 г, 2,2 ммоль, пример 22, стадия 5) в AcOH (10 мл) при температуре 25°C в атмосфере азота обрабатывали цинком (1,78 г, 27,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 80°C. Полученной смеси давали остыть до комнатной температуры и твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали AcOH (2×5 мл). В полученную смесь при температуре 25°C добавляли цинк (1,78 г, 27,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение еще 12 ч при температуре 80°C. Эту операцию (фильтрование и добавление цинка) повторяли еще 2 раза. Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали DCM (2×30 мл). Полученный органический раствор концентрировали при пониженном давлении с получением масла светло-коричневого цвета. Сырой продукт (2,2 г) использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS m/z : =406 [M+H]⁺.

[00265] Стадия 2: 3-Хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,2 г, 1,3 ммоль) в DCM (11 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и H₂O (10 мл), смесь подщелачивали до pH 8-9 с помощью насыщ. водного раствора NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические слои сушили над безводным MgSO₄. Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали в делительной воронке с DCM (2×20 мл). Полученный органический раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 3-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (120 мг, 19% за 2 стадии) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 8,58 (д, *J*=16,1 Гц, 1H), 8,49-8,38 (м, 1H), 7,31 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,99 (д, *J*=43,4 Гц, 2H), 3,67 (кв, *J*=11,1 Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : =276 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 28: 2-Хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин



[00266] Стадия 1: 4-Йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол. Раствор 4-йод-1*H*-имидазола (20 г, 103,1 ммоль) в ДМФ (200 мл) обрабатывали NaNH (60%, 3 г, 124 ммоль) в течение 1 ч при температуре 0°C в атмосфере азота затем при температуре 0°C добавляли по каплям SEM-Cl (20,6 г, 124 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением смеси вода/лед (600 мл) при температуре 0°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (10:1) с получением 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (25 г, 75%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 325 [M+H]⁺.

[00267] Стадия 2: (2-Метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метанол. Раствор 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (10 г, 30,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) при температуре -10°C в атмосфере азота в течение 1 ч обрабатывали бром(пропан-2-ил)магнием (33,7 мл, 33,6 ммоль, 1M), затем при температуре -0°C добавляли по каплям 2-метоксипиридин-4-карбальдегид (3,9 г, 28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл). Реакцию гасили добавлением Na₂SO₄·10H₂O (10 г) при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые продукты фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (2×20 мл). Этилацетатные промывки собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2-метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)имидазол-4-ил)метанола (5 г, 53%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 336 [M+H]⁺.

[00268] Стадия 3: (2-Метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил ацетат. Раствор (2-метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-4-ил)метанола (4,5 г, 13,4 ммоль) в DCM (90 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота

обрабатывали ТЕА (2,7 г, 26,8 ммоль), DMAP (0,2 г, 1,3 ммоль), As₂O (1,4 г, 13,4 ммоль). Полученную смесь промывали 30 мл воды. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2-метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил ацетат (4,8 г, 95%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 377 [M+H]⁺.

[00269] Стадия 4: 2-Метокси-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридин. Смесь (2-метоксипиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-4-ил)метил ацетата (4,8 г, 12,7 ммоль) и Pd/C (2,4 г, 22,5 ммоль) в MeOH (95 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (2×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-метокси-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-4-ил)метил)пиридина (3,5 г, 86%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 320 [M+H]⁺.

[00270] Стадия 5: 4-((2-Метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил) имидазол-2-карбальдегид. Раствор 2-метокси-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (3 г, 9,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) в течение 2 ч при температуре -78°C в атмосфере азота обрабатывали *n*-BuLi (7,5 мл, 18,8 ммоль, 2,5М), затем при температуре -8°C добавляли по каплям ДМФ (1,4 г, 18,8 ммоль). Реакцию гасили добавлением смеси вода/лед (20 мл) при температуре -20°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органический слой объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 5-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-карбальдегида (2,2 г, 67%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 348 [M+H]⁺.

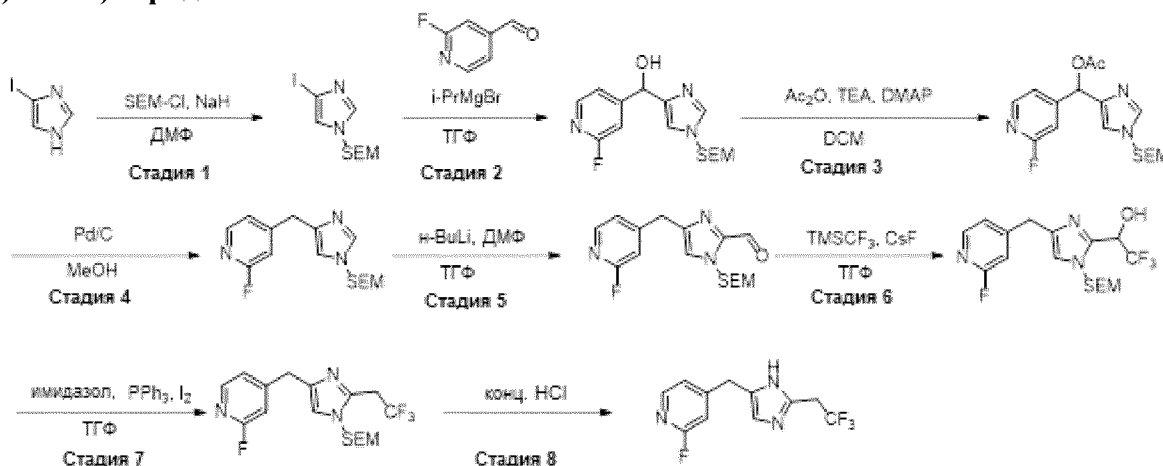
[00271] Стадия 6: 2,2,2-Трифтор-1-(4-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанол. Раствор 5-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-карбальдегида (2 г, 5,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) в течение 5 мин при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали TMSCF₃ (1 г, 6,9 ммоль), затем при температуре 0°C по частям добавляли CsF (1,1 г, 6,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(5-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-2-ил)этанола (2,1 г, 87%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 418 [M+H]⁺.

[00272] Стадия 7: 2-Метокси-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор 2,2,2-трифтор-1-(5-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанола (1,9 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (19 мл) обрабатывали имидазолом (0,3 г, 4,6 ммоль),

PPh_3 (1,4 г, 5,5 ммоль), I_2 (0,7 г, 2,7 ммоль) в течение ночи при температуре $65^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-метокси-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (1,2 г, 66%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 402 $[M+H]^+$.

[00273] Стадия 8: 2-Хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор 2-метокси-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (0,3 г, 0,7 ммоль) в $POCl_3$ (6 мл) перемешивали в течение ночи при температуре $100^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 7 водным раствором NaOH (1M). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением сырого продукт в виде твердого вещества белого цвета. Сырой продукт затем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 2-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (75 мг, 36%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4 , м. д.): δ 8,26 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=5,2, 1,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,64 (кв, $J=10,6$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 276 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 29: 2-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-имидазол-4-ил)метил)пиридин



[00274] Стадия 1: 4-Йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол. Раствор 4-йод-1H-имидазола (20 г, 103 ммоль) в ДМФ (200 мл) в течение 1 ч при температуре $0^\circ C$ в атмосфере азота обрабатывали NaH (60%, 3 г, 124 ммоль), затем при температуре $0^\circ C$ добавляли по каплям SEM-Cl (20,6 г, 124 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением смеси вода/лед (600 мл) при температуре $0^\circ C$. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением

4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (25 г, 75%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 325 $[M+H]^+$.

[00275] Стадия 2: (2-Фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метанол. Раствор 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (5 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) при температуре -10°C в атмосфере азота обрабатывали *изо*-PrMgBr (18,5 мл, 18,5 ммоль, 1M) в течение 1 ч, затем при температуре -0°C добавляли по каплям 2-фторпиридин-4-карбальдегид (1,9 г, 15,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением твердого $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5 г) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали в делительной воронке с EtOAc (2×20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии с получением (2-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)имидазол-4-ил)метанола (3,5 г, 70%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 324 $[M+H]^+$.

[00276] Стадия 3: (2-Фторпиридин-4-ил) (1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил ацетат. К перемешиваемому раствору (2-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метанола (3,3 г, 10,2 ммоль) в DCM (66 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли TEA (2,1 г, 20,4 ммоль), DMAP (0,12 г, 1 ммоль), As_2O (1 г, 10,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл). Полученную смесь промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии с получением (2-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил ацетата (3,5 г, 85%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 366 $[M+H]^+$.

[00277] Стадия 4: 2-Фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридин. Смесь (2-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил ацетата (3,5 г, 9,1 ммоль) и Pd/C (1,7 г, 15,6 ммоль) в MeOH (70 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (2×20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,7 г, 97%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 308 $[M+H]^+$.

[00278] Стадия 5: 4-((2-Фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-карбальдегид. Раствор 2-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,7 г, 8,8 ммоль) в ТГФ (54 мл) в течение 2 ч при температуре -78°C в атмосфере азота обрабатывали *n*-BuLi (7 мл, 17,6 ммоль, 2,5M), затем при температуре -8°C добавляли по каплям ДМФ (1,3 г, 17,6 ммоль).

Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -8°C в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением смеси вода/лед (10 мл) при температуре -20°C . Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии с получением 4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-2-карбальдегида (1,5 г, 51%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

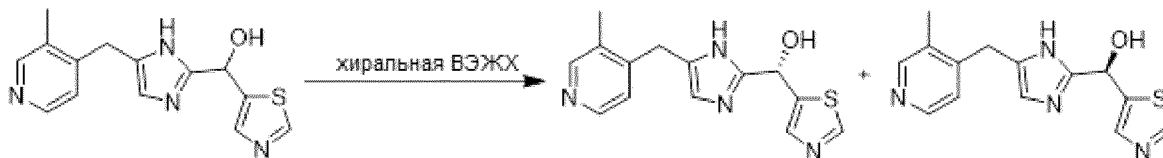
[00279] Стадия 6: 2,2,2-Трифтор-1-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанол. Раствор 4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-карбальдегида (1,4 г, 4,2 ммоль) в ТГФ (28 мл) в течение 5 мин при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали TMSCF_3 (0,7 г, 5 ммоль), затем при температуре 0°C по частям добавляли CsF (0,8 г, 5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-имидазол-2-ил)этанола (1,4 г, 83%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00280] Стадия 7: 2-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанола (400 мг, 1 ммоль) в ТГФ (4 мл) в течение ночи при температуре 65°C в атмосфере азота обрабатывали имидазолом (67,2 мг, 1 ммоль), PPh_3 (310 мг, 1,2 ммоль) и I_2 (150 мг, 0,6 ммоль). Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл). Реакцию гасили добавлением $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн., 10 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной флэш-хроматографии с получением 2-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (300 мг, 78%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00281] Стадия 8: 2-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Раствор 2-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (240 мг, 0,6 ммоль) в DCM (4,8 мл) обрабатывали CF_3COOH (4,8 мл) в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (3 мл). Реакцию гасили добавлением этилендиамина (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением сырого вещества в виде твердого вещества белого цвета. Сырой продукт затем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 2-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (146 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц,

Метанол- d_4 , м. д.): δ 8,10 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,20 (дт, $J=5,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,63 (кв, $J=10,6$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 260 $[M+H]^+$.

ПРИМЕРЫ 30 и 30а: (*S*)-5-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол и (*R*)-5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол



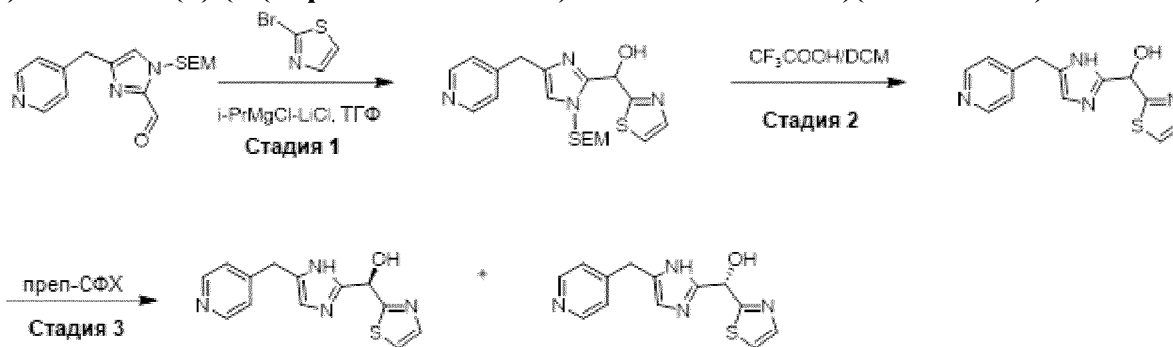
[00282] *rac*-5-((3-Метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол (96,6 мг, пример 21) разделяли посредством преп-хиральной-ВЭЖХ с получением Пика 1 (22,3 мг, 23%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета и Пика 2 (24,3 мг, 25%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

[00283] Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 11,95 (д, $J=57,8$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,34-8,23 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,09 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,81-6,44 (м, 2H), 6,01 (дд, $J=4,6, 1,0$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J=42,2$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 287 $[M+H]^+$.

Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 11,98 (д, $J=59,6$ Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,31-8,23 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,09 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,81-6,48 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 3,82 (д, $J=41,6$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 287 $[M+H]^+$.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 31 и 31а: (*R*)-5-(Пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол и (*S*)-5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол



[00284] Стадия 1: (5-(Пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)(1,3-тиазол-2-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 2-бромтиазола (248 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (8 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям *изо*-PrMgCl·LiCl (1,3М в ТГФ) (1,16 мл, 1,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь при температуре 0°C добавляли по каплям 4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбальдегид (400 мг, 1,26 ммоль, пример 3, стадия 4). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукт в виде масла желтого цвета. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанола (200 мг, 39%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 403 [M+H]⁺.

[00285] Стадия 2: (5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол. Раствор (4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанола (200 мг, 0,5 ммоль) в DCM (2 мл) и CF₃COOH (2 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и гасили этилендиамином (1 мл). Полученную смесь очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанола (80 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 273 [M+H]⁺.

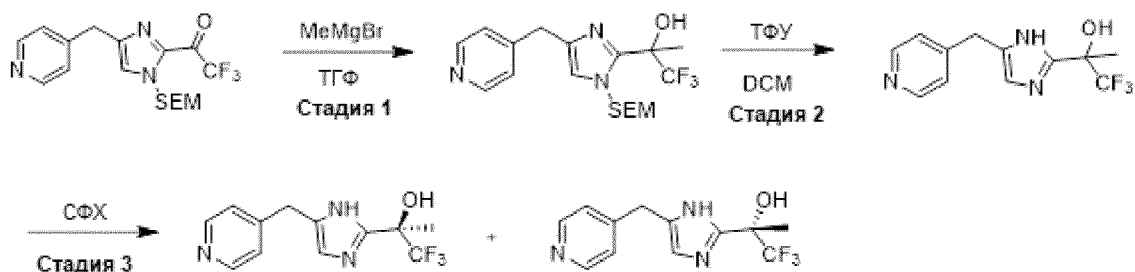
[00286] Стадия 3: (R)-(5-(Пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол и (S)-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол. Смесь *rac*-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанола (80 мг) очищали с помощью преп-СФХ с получением Пика 1 (14,4 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (16,7 мг, 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.) δ 11,93 (с, 1H), 8,53-8,24 (м, 2H), 7,80-7,49 (м, 2H), 7,37-7,06 (м, 2H), 6,94-6,60 (м, 2H), 5,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,82 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 273 [M+H]⁺.

Пик 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 11,97 (д, $J=65,9$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,80-7,64 (м, 2H), 7,24 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,04-6,44 (м, 2H), 5,91 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=41,5$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 273 [M+H]⁺.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 32 и 32а: (R)-1,1,1-Трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол и (S)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол



[00287] Стадия 1: 1,1,1-Трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол. К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-она (600 мг, 1,55 ммоль, пример 12, стадия 1) в ТГФ (6 мл) при температуре -8°C в атмосфере азота добавляли по каплям бром(метил)магний (1M в ТГФ,

0,75 мл, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 0°C в атмосфере азота. Реакцию гасили смесью вода/лед (20 мл) при температуре 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1,1-трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (500 мг, 80%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 402 [M+H]⁺.

[00288] Стадия 2: 1,1,1-Трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол. К перемешиваемому раствору 1,1,1-трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (500 мг, 1,24 ммоль) в DCM (2,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Сырой продукт (300 мг) растворяли в 2 мл MeOH и гасили 1 мл этилендиамина. Полученную смесь очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (65 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 272 [M+H]⁺.

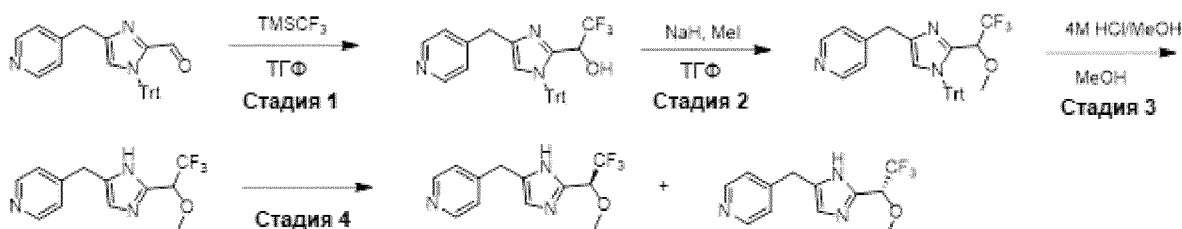
[00289] Стадия 3: (R)-1,1,1-Трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол и (S)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол. *rac*-1,1,1-Трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол (65 мг) очищали с помощью SFC с получением Пика 1 (6 мг, 9,2%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (7,9 мг, 12%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.) δ 8,47-8,41 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 1,66 (д, *J*=1,1 Гц, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 272 [M+H]⁺.

Пик 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.) δ 8,41 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 7,21 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 1,64 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 272 [M+H]⁺.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

[00290] ПРИМЕРЫ 33 и 33а: (S)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)пиридин и (R)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)пиридин



[00290] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-тритил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол. В перемешиваемый раствор смеси 4-(пиридин-4-илметил)-1-тритил-1H-имидазол-2-карбальдегида (1,5 г, 3,5 ммоль, в соответствии с примером 3, стадия 3) и TMSCF₃ (0,74 г, 5,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при температуре 0°C в атмосфере

азота по частям добавляли CsF (0,8 г, 5,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (1,40 г) использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 500 [M+H]⁺.

[00291] Стадия 2: 4-((2-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)-1-тритил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин. К раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-тритил-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (1,3 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (13 мл) в атмосфере азота при температуре 0°C по частям добавляли NaN (0,21 г, 5,2 ммоль, 60% мас). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь при температуре 0°C добавляли по каплям CH₃I (0,74 г, 5,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (0,8 г) использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 514 [M+H]⁺.

[00292] Стадия 3: 4-((2-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин. К раствору 4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1-тритил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридина (0,8 г, 1,56 ммоль) в MeOH (4 мл) при температуре 10°C в атмосфере азота добавляли по каплям 4М HCl/MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×2). Водную фазу подщелачивали до pH ~10 с помощью насыщ. раствора Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридина (0,2 г, 29% за 3 стадии) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]⁺.

[00293] Стадия 4: (*S*)-4-((2-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин и (*R*)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин.

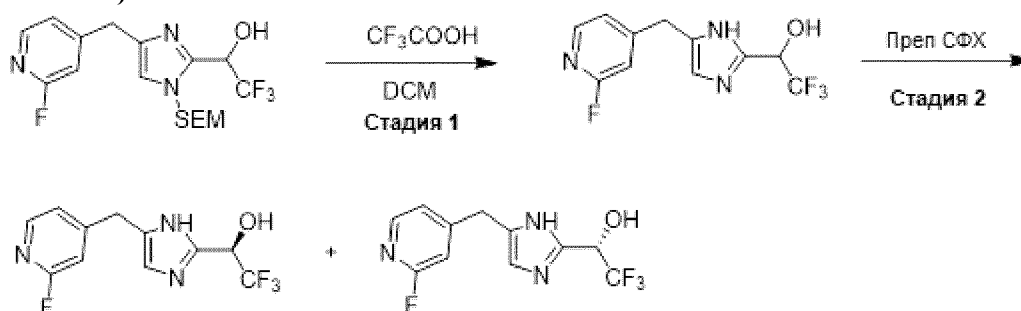
rac-4-((2-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин (100 мг) очищали с помощью преп-СФХ с получением Пика 1 (33 мг, 33%, эи=100%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (32 мг, 32%, эи=100%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 12,50-12,15 (м, 1H), 8,52-8,40 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,02-6,68 (м, 1H), 5,11-4,99 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,34 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пик 2. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 12,50-12,15 (м, 1H), 8,52-8,40 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,02-6,68 (м, 1H), 5,11-4,99 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 3H). ЖХМС ESI-MS m/z : 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 34 и 34а: (*R*)-2,2,2-Трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол



[00294] Стадия 1: 2,2,2-Трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (200 мг, 0,5 ммоль, пример 29, стадия 6) в DCM (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям CF_3COOH (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в MeOH (2 мл). Полученную смесь гасили добавлением этилендиамина (1 мл) при комнатной температуре и очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (80 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

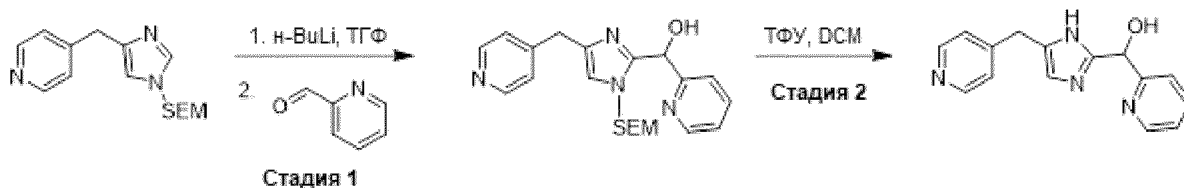
[00295] Стадия 2: (*S*)-2,2,2-Трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. *rac*-2,2,2-Трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол (80 мг) очищали с помощью преп-СФХ с получением Пика 1 (21,5 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (13,1 мг, 10%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 8,13 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=5,2$, 1,3 Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,13 (кв, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,92 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пик 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , м. д.): δ 12,23 (д, $J=49,6$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,12 (дд, $J=10,0$, 4,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

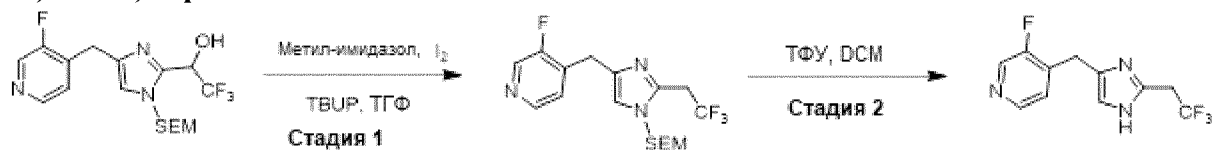
ПРИМЕР 35: (rac)-Пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанол



[00296] Стадия 1: Пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанол. К перемешиваемому раствору 4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (500 мг, 1,73 ммоль, пример 3, стадия 3) в ТГФ (10 мл) при температуре -60°C в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi (2,1 мл, 5,19 ммоль, 2,5М). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -60°C в атмосфере азота. Затем при температуре -60°C добавляли по каплям 2-формилпиридин (462,5 мг, 4,32 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при температуре -60°C в атмосфере азота. Реакцию гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl (водн.) (20 мл) при температуре -60°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии и затем очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением пиридин-2-ил(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанола (352 мг, 48%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00297] Стадия 2: Пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанол. К перемешиваемому раствору пиридин-2-ил(4-(пиридин-4-илметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанола (352 мг, 0,825 ммоль) в DCM (1,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 30°C . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и H_2O (10 мл), смесь подщелачивали до pH 9-10 с помощью насыщ. водного раствора Na_2CO_3 . Полученную смесь экстрагировали DCM (5×20 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным MgSO_4 . Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали DCM (2×20 мл). Полученный органический раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанола (3,1 мг, 1,4%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м. д.): δ 11,83 (д, $J=70,9$ Гц, 1H), 8,43 (дд, $J=13,7, 4,7$ Гц, 3H), 7,79 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,36-7,14 (м, 3H), 6,63 (д, $J=92,6$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,65 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=50,1$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 36: 3-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин

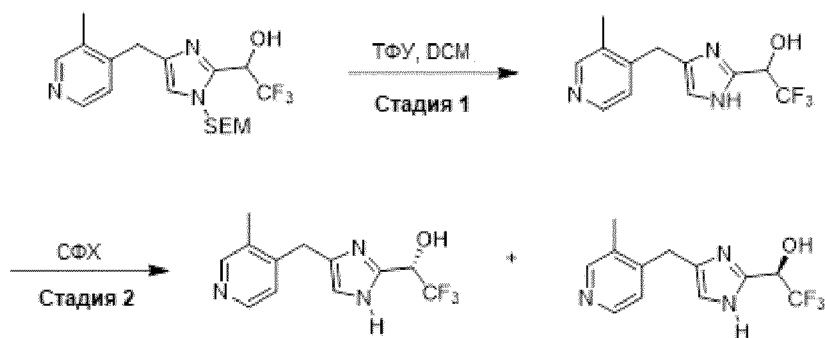


[00298] Стадия 1: 3-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин.

Раствор 2,2,2-трифтор-1-(5-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанола (400 мг, 1 ммоль, пример 38, стадия 5) в ТГФ (3,6 мл) обрабатывали метилимидазолом (98,5 мг, 1,20 ммоль), трибутилфосфином (607 мг, 3,00 ммоль) и I₂ (241 мг, 0,95 ммоль) в течение 5 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл). Реакцию гасили добавлением водн. Na₂S₂O₃ (10 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 3-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (230 мг, 57%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 390 [M+H]⁺.

[00299] Стадия 2: 3-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин. К перемешиваемому раствору 3-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (230 мг, 0,56 ммоль) в DCM (2,3 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (2,3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и H₂O (10 мл), смесь подщелачивали до pH 9-10 с помощью насыщ. водного раствора Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (5×20 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным MgSO₄. Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали в делительной воронке с DCM (2×20 мл). Полученный органический раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 3-фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридина (94,4 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,01 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,32 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,30 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,66 (кв, *J*=11,1 Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 260 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 37 и 37а: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол



[00300] Стадия 1: (rac)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол. К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-2-ил)этанола (250 мг, 0,623 ммоль, пример 25, стадия 5) в DCM (2 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением масла желтого цвета. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и H₂O (10 мл), полученную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью насыщ. раствора Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этанола (150 мг, 89%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]⁺.

[00301] Стадия 2: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол. (rac)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этанол (100 мг) разделяли посредством преп-СФХ с получением Пика 1 (32 мг, сырой) в виде твердого вещества желтого цвета и Пика 2 (27 мг, сырой) в виде твердого вещества желтого цвета.

Пик 1 сырого продукт (32 мг) затем очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением чистого изомера (27 мг) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

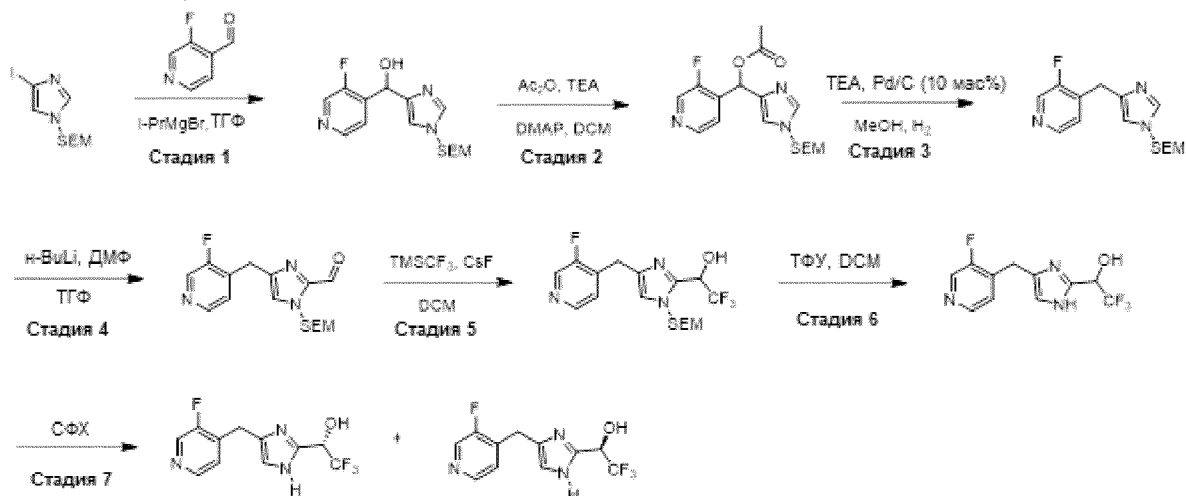
Пик 2 сырого продукт (27 мг) затем очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением чистого изомера (19,5 мг) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

Пик 1. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 8,33-8,25 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,94 (с, 0H), 5,11 (кв, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,53-2,47 (м, 2H), 2,26 (с, 3H).

Пик 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,23-12,10 (д, 1H), 8,35-8,24 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,85-6,55 (м, 1H), 5,17-5,04 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,80 (с, 1H), 2,29-2,23 (д, *J*=3,6 Гц, 3H).

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕРЫ 38 и 38а: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол



[00302] Стадия 1: (3-Фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метанол. Раствор 4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазола (5 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 1 ч при температуре -15°C в атмосфере азота обрабатывали *iso*-PrMgBr (18,5 мл, 18,5 ммоль, 1М), затем при температуре -5°C добавляли по каплям 3-фторпиридин-4-карбальдегид (2,3 г, 18,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре -15°C в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением твердого $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5 г) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (2×20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (3-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метанола (3,9 г, 77%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00303] Стадия 2: (3-Фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил ацетат. К перемешиваемому раствору (3-фторпиридин-4-ил)(3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)имидазол-4-ил)метанола (3,9 г, 11,9 ммоль) в DCM (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли TEA (2,4 г, 23,8 ммоль), DMAP (0,15 г, 1,2 ммоль) и Ac_2O (1,2 г, 11,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл). Полученную смесь промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (3-фторпиридин-4-ил)(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил ацетата (4 г, 87%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00304] Стадия 3: 3-Фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин. Смесь (3-фторпиридин-4-ил)(3-((2-

(триметилсилил)этоксиметил)-имидазол-4-ил)метил ацетата (4 г, 10,4 ммоль), ТЕА (1,1 г, 10,9 ммоль) и Pd/C (0,4 г, 10 мас.%) в MeOH (40 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (2×20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 3-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридина (1,9 г, 56%) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 308 [M+H]⁺.

[00305] Стадия 4: 4-((3-Фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид. Раствор 3-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)имидазол-4-ил)метил)пиридина (2,1 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) в течение 2 ч при температуре -40~-30°C в атмосфере азота обрабатывали *n*-BuLi (8,2 мл, 19,2 ммоль, 2,5M), затем добавляли по каплям ДМФ (4,7 г, 64 ммоль) при температуре -40~-30°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре -40~-30°C в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением смеси вода/лед (10 мл) при температуре -60°C. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (1,1 г, 50%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 336 [M+H]⁺.

[00306] Стадия 5: 2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. Раствор 4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)имидазол-2-карбальдегида (1,1 г, 3,2 ммоль) в DCM (22 мл) в течение 5 мин при температуре 0°C в атмосфере азота обрабатывали TMSCF₃ (0,7 г, 4,8 ммоль), затем при температуре 0°C по частям добавляли CsF (0,7 г, 4,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре -10°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ола (602 мг, 42%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 406 [M+H]⁺.

[00307] Стадия 6: 2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. Раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)имидазол-2-ил)этанола (200 мг, 0,49 ммоль) в DCM (2 мл) в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали ТФУ (2 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и H₂O (10 мл), смесь подщелачивали до pH 9-10 с помощью насыщ. водного раствора Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (5×5 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным MgSO₄. Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали DCM (2×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанола (107 мг, 75%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 276 [M+H]⁺.

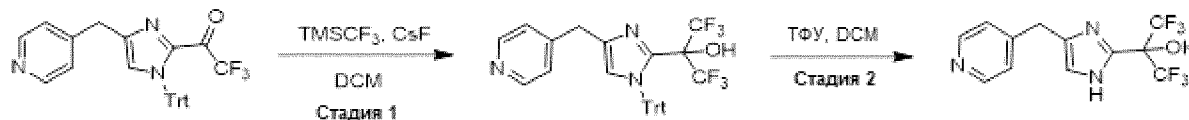
[00308] Стадия 7: (S)-2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол и (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол. 2,2,2-Трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)этанол (100 мг) разделяли посредством преп-СФХ с получением Пика 1 (27 мг) в виде твердого вещества белого цвета и Пика 2 (23 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Пик 1. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,23 (д, $J=58,7$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J=14,4, 1,7$ Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 1H), 7,28 (ддд, $J=22,9, 6,6, 4,8$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=15,1, 5,7$ Гц, 1H), 6,94-6,61 (м, 1H), 5,11 (дт, $J=12,0, 6,1$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=42,9$ Гц, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 276 [M+H]⁺.

Пик 2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 12,23 (д, $J=58,5$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J=14,4, 1,7$ Гц, 1H), 8,39-8,28 (м, 1H), 7,28 (ддд, $J=22,9, 6,6, 4,9$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=15,4, 5,8$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=111,9, 1,7$ Гц, 1H), 5,20-5,03 (м, 1H), 3,99 (с, 2H). ЖХМС ESI-MS m/z : 276 [M+H]⁺.

Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

ПРИМЕР 39: 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол

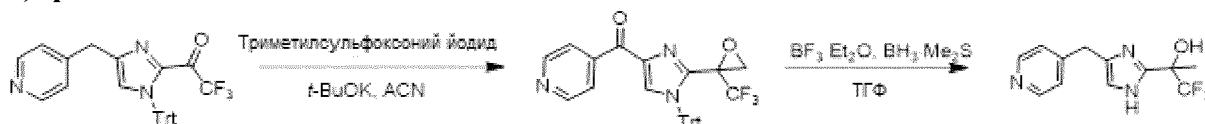


[00309] Стадия 1: 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-тритил-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол. Раствор 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-(трифенилметил)имидазол-2-ил)этанона (500 мг, 1,0 ммоль, в соответствии с примером 12) в DCM (2,5 мл) в течение 5 мин при температуре -0°C в атмосфере азота обрабатывали TMSCF₃ (214 мг, 1,5 ммоль), затем при температуре -0°C по частям добавляли CsF (15,2 мг, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре -10°C в атмосфере азота. Реакцию гасили с помощью насыщ. раствора NH₄Cl (водн.) (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-тритил-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (228 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS m/z : 568 [M+H]⁺.

[00310] Стадия 2: 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол. К перемешиваемому раствору 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1-(трифенилметил)имидазол-2-ил)пропан-2-ола (228,0 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям ТФУ (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 30°C. Полученную смесь

концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и H₂O (5 мл), смесь подщелачивали до pH 9-10 с помощью насыщ. водного раствора Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (5×10 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Твердые продукты удаляли фильтрацией и слой на фильтре промывали в делительной воронке с DCM (2×5 мл). Полученный органический раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (13,8 мг, 11%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 8,46 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 7,24 (д, *J*=4,9 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,91 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ -74,5317, -76,2685, -76,4187, -76,6636. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 326 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 40: (*rac*)-1,1,1-Трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол



[00311] **Стадия 1: Пиридин-4-ил(2-(2-(трифторметил)оксиран-2-ил)-1-тритил-1*H*-имидазол-4-ил)метанон.** К перемешиваемому раствору *трет*-BuOK (0,3 г, 3 ммоль) в ACN (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям триметилсульфоний йодид (0,4 г, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота и при комнатной температуре добавляли по каплям 2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1-трифенилметил)имидазол-2-ил)этанон (1 г, 2 ммоль, в соответствии с примером 12, стадия 2) в MeCN (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение еще 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением 4-(2-(2-(трифторметил)оксиран-2-ил)-1-(трифенилметил)имидазол-4-карбонил)пиридина (330 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС ESI-MS *m/z*: 526 [M+H]⁺.

[00312] **Стадия 2: (*rac*)-1,1,1-Трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ол.** К перемешиваемому раствору BF₃·Et₂O (81 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям NH₃·Me₂S (2,1 мг, 0,1 ммоль). Затем при температуре 0°C добавляли по каплям 4-(2-(2-(трифторметил)оксиран-2-ил)-1-(трифенилметил)-имидазол-4-карбонил)пиридин (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукт в виде твердого вещества белого цвета. Сырой продукт очищали посредством преп-ВЭЖХ с получением (*rac*)-1,1,1-трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ола (18 мг, 23%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, м. д.): δ 8,58-8,39 (м, 2H), 7,32-7,18 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 1,67 (с, 3H). ЖХМС ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]⁺.

ПРИМЕР А

Биологический анализ

[00313] Каждую реакцию проводили в объеме 20 мкл, содержащем 50 мкМ соединения (растворенного в ДМСО; конечная концентрация ДМСО составляет 1% об/об), 40 нМ человеческого SARM1₍₅₀₋₇₂₄₎, 0,3 мМ NMN, 20 мкМ NAD, 1 мМ ТСЕР, 25 мМ НЕРЕС рН 7,4, 10 мМ КСl и 10 мМ MgCl₂. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут и гасили 20 мкл 0,4% муравьиной кислоты. Образцы анализировали на Agilent HPLC 1260 Infinity II с колонкой Synergi 2,5 мкМ Fusion-RP 100Å (100×3,0 мм) для ЖХ от компании Phenomenex. Общее время анализа каждого образца составляло 4 минуты. Прогон был изократическим с 1,5% метанолом в 40 мМ ацетате аммония, рН 6,0. Образцы обрабатывали со скоростью потока 0,8 мл/мин при температуре 55°C. Площади пиков NAD и NAM определяли с использованием программного обеспечения OpenLAB CDS (версия Chem Station). Для определения зависимости от дозы соединения серийно разводили 1:3 в ДМСО и добавляли в реакцию, начиная с конечной концентрации соединения 100 мкМ в 1% ДМСО.

[00314] Данные IC₅₀ в соответствии с анализом, описанным выше, представлены в таблице 1 (IC₅₀ <1 мкМ (***) , 1 мкМ ≤ IC₅₀ <10 мкМ (**) и 10 мкМ ≤ IC₅₀ ≤ 100 мкМ (*)). † Абсолютная стереохимия была приписана произвольно.

Таблица 1

Пример №	Средняя IC ₅₀ (мкМ)
1	***
2	**
3	***
4	**
5	***
5a [†]	***
5b [†]	**
6	***
7 [†]	***
7a [†]	***
8	*

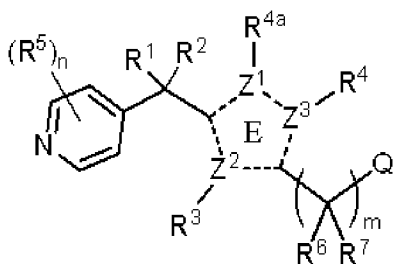
9	**
10	**
11	**
12	***
13	**
14	*
15 [†]	**
15a [†]	***
16 [†]	**
16a [†]	**
17 [†]	*
17a [†]	**
18	>100 мкМ
19 [†]	*
19a [†]	**
20 [†]	**
20a [†]	***
21	*
22	*
23	***
24 [†]	***
24a [†]	*
24b [†]	***
24c [†]	>50 мкМ
25	***
26 [†]	*
26a [†]	***
27	***
28	>50 мкМ
29	>50 мкМ
30 [†]	*
30a [†]	**
31 [†]	>50 мкМ
31a [†]	**

32 [†]	***
32a [†]	**
33 [†]	**
33a [†]	**
34 [†]	>100 мкМ
34a [†]	>100 мкМ
35	**
36	***
37 [†]	**
37a [†]	***
38 [†]	***
38a [†]	**
39	**
40	**

[00315] Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Предполагается, что такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia:



Формула Ia;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Q представляет собой -Cy, -C₁₋₄ алкил-Cy, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R⁴ и R^{4a}, каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

каждый R⁵ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила, где R⁵ присоединен к атому углерода;

R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H, -OR^a, -NR^cR^d, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

Cy выбран из C₆₋₁₀ арила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C₃₋₇ циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила, где указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

n обозначает 0, 1 или 2; и

m обозначает 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или метил.

3. Соединение по п.1 или п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H и OH.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба, R^6 и R^7 представляют собой H.

10. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой OH и R^7 представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой NR^cR^d и R^7 представляет собой H.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой NH_2 и R^7 представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-CF_3$ или C_{1-4} алкил- CF_3 .

14. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-CF_3$.

15. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-Su$ или $-C_{1-4}$ алкил- Su .

16. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-Su$.

17. Соединение по любому из пп.1-12, 15 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su выбран из C_{6-10} арила и 5-6 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$.

18. Соединение по любому из пп.1-12, 15 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Su выбран из 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила,


CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

19. Соединение по любому из пп.1-12, 15 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су выбран из 5-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

20. Соединение по любому из пп.1-12, 15 и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^{Cy}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

21. Соединение по любому из пп.1-12, 15, и 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су представляет собой незамещенный тиазолил.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су

представляет собой .

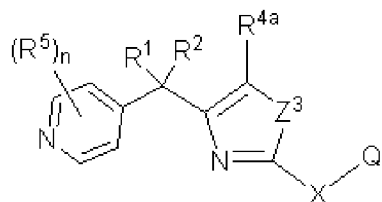
23. Соединение по любому из пп.1-12 и 15-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^{Cy} независимо выбран из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, S(O)₂R^b и S(O)₂NR^cR^d.

24. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где n обозначает 0.

25. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где m обозначает 1.

26. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где m обозначает 2.

27. Соединение формулы IV:



Формула IV;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z³ представляет собой S или N(R⁴);

Q представляет собой -Су, -C₁₋₄ алкил-Су, -CF₃ или C₁₋₄ алкил-CF₃;

X представляет собой $-C(R^6)(R^7)-$, $-C(O)-$ или $-C(=N-OH)-$;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^4 и R^{4a} , каждый, независимо, выбраны из H, галогена и C_{1-4} алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила, где R^5 присоединен к атому углерода;

R^6 и R^7 , каждый, независимо, выбраны из H, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

Sy выбран из C_{6-10} арила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-7 членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{Cy} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

или два соседних R^{Cy} заместителя вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное, C_{3-7} циклоалкильное, 5-6 членное гетероарильное или 4-7 членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ и $S(O)_2NR^cR^d$;

каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амина, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

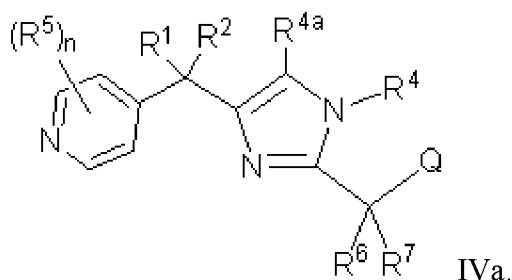
каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN; и

n обозначает 0, 1 или 2.

28. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-C(R^6)(R^7)-$.

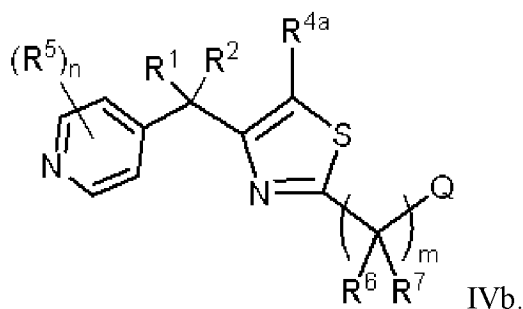
29. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-C(O)-$.

30. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу IVa:



31. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой H.

32. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу IVb:



33. Соединение по любому из пп.27-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H или метил.

34. Соединение по любому из пп.27-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H.

35. Соединение по любому из пп.27-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой H.

36. Соединение по любому из пп.27-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ и R⁷, каждый, независимо, выбраны из H и OH.

37. Соединение по любому из пп.27-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ представляет собой H.

38. Соединение по любому из пп.27-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба, R⁶ и R⁷ представляют собой H.

39. Соединение по любому из пп.27-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой OH и R⁷ представляет собой H.

40. Соединение по любому из пп.27-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где n обозначает 0.

41. Соединение по любому из пп.27-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где n обозначает 1.

42. Соединение, выбранное из следующих:

4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

4-((2-(3,3,3-трифторпропил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин;

2-(4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)ацетонитрил;

3-(4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропаннитрил;

rac-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

(*R*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

(*S*)-4-(1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)этил)пиридин;

5-((4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)метил)тиазол;

4-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин;

2-(пиридин-4-илметил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;

4-(пиридин-4-илметил)-2-(2,2,2-трифторэтил)тиазол;
rac-4-(1-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)пиридин;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он;
 (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-он оксим;
 4-((5-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-метил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-*N,N*-диметил-1-(5-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*E/Z*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-он оксим;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(5-(пиридин-4-илметил)тиазол-2-ил)этан-1-амин;
 (*S*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;
 (*R*)-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;
 (5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;
 3,5-дихлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)метил)пиридин;
 1-(4-((3-хлорпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*S*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-((*R*)-1-(пиридин-4-ил)этил)-1*H*-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 3-метил-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 (*R*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол; and
 (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-(пиридин-4-илметил)-1*H*-имидазол-2-ил)-1-(тиазол-5-ил)этан-1-ол;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

43. Соединение, выбранное из следующих:

3-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 2-хлор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 2-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-3*H*-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 (*S*)-(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1*H*-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;

(R)-(5-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-5-ил)метанол;
 (R)-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол;
 (S)-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол;
 (R)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;
 (S)-1,1,1-трифтор-2-(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;
 (S)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)пиридин;
 (R)-4-((2-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)пиридин;
 (R)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (S)-2,2,2-трифтор-1-(5-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 пиридин-2-ил(5-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)метанол;
 3-Фтор-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)метил)пиридин;
 (S)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (S)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 (R)-2,2,2-трифтор-1-(4-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазол-2-ил)этан-1-ол;
 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;

and

1,1,1-трифтор-2-(4-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол;
 или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Способ ингибирования SARM1, включающий контактирование SARM1 с соединением по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемой солью.

46. Способ по п.45 где контактирование осуществляют *in vitro*.

47. Способ по п.45 где контактирование осуществляют *in vivo*.

48. Способ ингибирования дегенерации аксонов у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту ингибирующего количества соединения по любому из пп.1-43; или его фармацевтически приемлемой соли.

49. Способ по п.48, где аксональная дегенерация вызвана аномальным уменьшением или истощением NAD⁺ в аксонах.

50. Способ лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

51. Способ по п.50 где неврологическое расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

52. Способ по п.50 или п.51, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным фармацевтически активным агентом.

По доверенности