(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290515 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.18

(22) Дата подачи заявки
2020.08.10

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(54) НЕПЕПТИДНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА СОМАТОСТАТИНА 5 ТИПА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/886,764**
(32) **2019.08.14**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/045610**
(87) **WO 2021/030262 2021.02.18**

(71) Заявитель:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжао Цзянь, Чжу Юньфэй, Ван Шимяо, Чэнь Ми, Понтилло Джозеф (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В., Парамонова К.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения, которые представляют собой модуляторы соматостатина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина.

202290515 A1

202290515 A1

НЕПЕПТИДНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА СОМАТОСТАТИНА 5 ТИПА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Описание

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/886764, поданной 14 августа 2019, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Положение касательно исследования, финансируемого из государственного бюджета

[0002] Настоящее исследование было выполнено при поддержке правительства при содействии гранта № DK115290 при решении Национальными институтами здоровья. У правительства есть определенные права в настоящем изобретении.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0003] В настоящем документе описаны соединения, которые представляют собой модуляторы соматостатина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина.

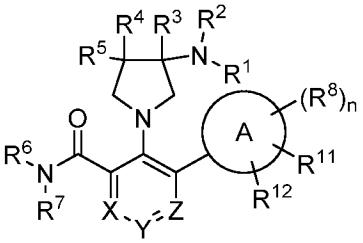
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0004] Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на нейропередачу и клеточную пролиферацию посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, сопряженными с G-белком, и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Шесть подтипов белков-рецепторов соматостатина были идентифицированы (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) и кодируются пятью различными генами рецепторов соматостатина. Модуляция определенного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы полезной модуляция активности соматостатина.

Сущность настоящего изобретения

[0005] Соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой соединения — модуляторы соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, модулируют один или более из подтипов белков-рецепторов соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, модулируют один подтип рецептора соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, модулируют рецептор SST5. Пептидные аналоги соматостатина, такие как октреотид, ланреотид и пасиреотид, разработанные в качестве депо-инъекций, широко применяются для нормализации уровня гормонов для лечения аденом, секретирующих гормон роста (GH), нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и карциноидных опухолей. Также описано, что октреотид использовали для лечения врожденного гиперинсулинизма (CHI, иногда описанного как врожденный гиперинсулинизм новорожденных или стабильная гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных), состояния, которое служит причиной образования у людей необычайно высоких уровней инсулина, что в свою очередь приводит к частым случаям низкого уровня сахара в крови (гипогликемия). Депо-препараты таких пептидных лекарственных средств являются чрезвычайно дорогостоящими и требуют частых посещений кабинета врача для болезненных инъекций, которые могут привести к побочным реакциям инъекции. Соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой молекулы, которые структурно отличаются от пептидных аналогов. Соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой модуляторы соматостатина, которые селективно активируют подтип 5 рецептора соматостатина (SSTR5), который в свою очередь ингибирует секрецию инсулина и ускоряет высвобождение глюкозы, а также ингибирует секрецию GH.

[0006] Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



,

Формула (I)

где:

Кольцо A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

X представляет собой N или C–R^a; Y представляет собой N или C–R^b; Z представляет собой N или C–R^c;

R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6фторалкилен или C_1-C_6гетероалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9, -$C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_5гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, -CN, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, –OR^9, –$N(R^9)_2$, –CN, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-

C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9 гетероарил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^8, R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–C(=O)R^{10}$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$;

или R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; и

n представляет собой 0-3.

[0007] В настоящем описании предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом в области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

[0008] Также в настоящем документе описывается фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описываемое в настоящем документе или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или глазного введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем перорального введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли или капсулы.

[0009] В настоящем документе также описан способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которых была бы полезна модуляция активности рецепторов соматостатина, предусматривающий введение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или состояние представляет собой стабильную или повторяющуюся гиперинсулинемию, гипогликемию, акромегалию, нейроэндокринную опухоль, инсулиному, болезнь Кушинга, глазное заболевание или состояние, рак, боль, нейродегенеративное заболевание или состояние, воспалительное заболевание или состояние, психиатрическое заболевание или состояние или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или состояние представляет собой гиперинсулинемическую гипогликемию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или состояние представляет собой гипогликемию вследствие эндогенного инсулина, обусловленный действием лекарственного средства гиперинсулинизм или гипогликемию вследствие экзогенного инсулина.

[0010] В соответствии с любым из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят ингаляцией; и/или (e) вводят назальным введением; и/или (f) вводят млекопитающему инъекцией; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят глазным введением; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[0011] В соответствии с любым из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, при которых соединение вводят млекопитающему один раз в сутки или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение вводят по схеме непрерывного введения дозы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение вводят по схеме непрерывного ежесуточного введения дозы.

[0012] Согласно любому из вариантов осуществления, раскрываемых в настоящем документе, млекопитающим является человек.

[0013] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, представленные в настоящем документе, человеку вводят перорально.

[0014] Представлены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, на которой указывается, что соединение или композиция или фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или его фармацевтически приемлемый сольват используется для модуляции одного или более подтипов белков-рецепторов соматостатина или для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния, для которых была бы эффективной модуляция одного или более подтипов белков-рецепторов соматостатина.

[0015] Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описываемых в настоящем документе, станут понятными из следующего подробного описания. Следует учитывать, однако, что подробное описание и конкретные примеры при том, что описывают конкретные варианты осуществления, приведены исключительно в иллюстративных целях, поскольку различные изменения и модификации в сущности и объеме настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области из данного подробного описания.

Подробное описание настоящего изобретения

[0016] Соматостатин (SST), также известный как фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), изначально был выделен в виде пептида из 14 аминокислот из гипоталамуса овцы (Brazeau *et al.*, *Science* 179, 77-79, 1973). Впоследствии был выделен удлиненный на *N*-конце пептид из 28 аминокислот с биологической активностью, аналогичной соматостатину из 14 аминокислот (Pradayrol *et, al.*, *FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980; Esch *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827–6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, образуемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует посредством как эндокринных, так и паракринных путей с воздействием на свои целевые клетки. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, преимущественно гормона роста (GH). Они продуцируются большим разнообразием типов клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и кишечнике и имеют многочисленные функции, в том числе модуляция секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые являются антипролиферативными.

[0017] Эти плейотропные действия соматостатинов опосредованы шестью белками-рецепторами соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков-рецепторов соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997). Все рецепторы являются членами суперсемейства GPCR подгруппы класса А.

[0018] Возможной является селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина по отношению к другим подтипам рецепторов соматостатина снижает нежелательные побочные эффекты в ряде клинических применений.

[0019] В соответствии с одним аспектом описанные в настоящем изобретении соединения представляют собой модуляторы SSTR5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения селективно модулируют активность SSTR5 по отношению к другим рецепторам соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения селективно модулируют активность SSTR5 по отношению к SSTR2.

[0020] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения подлежат пероральному введению млекопитающему,

нуждающемуся в лечении модулятором соматостатина.

[0021] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, пригодны в широком диапазоне терапевтических применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют в лечении ряда заболеваний или состояний, таких как без ограничения акромегалия, нейроэндокринные опухоли и гиперинсулинизм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используются в лечении гиперинсулинизма у млекопитающего.

[0022] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, ингибируют секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения используют для подавления определенных эндокринных секреций, таких как без ограничения GH, IGF-1 и инсулина. Подавление определенных эндокринных секреций является полезным в лечении нарушений, таких как акромегалия, гиперинсулинизм, эндокринные опухоли, такие как карциноиды, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют для подавления секреций в поджелудочной железе, желудке и кишечнике в случае лечения нарушений, таких как панкреатит, фистулы, кровоточащие язвы и диарея, ассоциированная с такими заболеваниями, как СПИД или холера. Нарушения, включающие аутокринные или паракринные секреции трофических факторов, таких как IGF-1 (а также некоторых эндокринных факторов), которые можно лечить путем введения соединений, описанных в настоящем изобретении, включают в себя виды рака молочной железы, предстательной железы и легкого (как мелкоклеточных, так и немелкоклеточных эпидермоидов), а также гепатомы, нейробластомы, инсулиномы, аденокарциномы толстого кишечника и поджелудочной железы (проточного типа), хондросаркомы и меланомы, и атеросклероз, ассоциированный с сосудистыми имплантатами и рестенозом после ангиопластики.

[0023] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещества Р или тахикининов), и могут быть использованы в лечении ревматоидного артрита; псориаза; местного воспаления, например, ассоциированного с солнечным ожогом, экземой или

другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника; аллергий, в том числе астмы и других заболеваний дыхательной системы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, функционируют в качестве нейромодуляторов в центральной нервной системе и пригодны в лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают цитопротекцию при нарушениях, вовлекающих висцеральный кровоток, в том числе цирроз и варикозное расширение вен пищевода.

[0024] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецептора соматостатина, описанные в данном документе, применяются для лечения гиперинсулинемии у млекопитающего. Гиперинсулинемия приводит к нескольким состояниям, таким как без ограничения гипогликемия или низкий уровень сахара в крови, сахарный диабет или неконтролируемый уровень сахара в крови, который колеблется между низким и высоким уровнем, повышенный риск синдрома поликистозных яичников (PCOS), повышенное продуцирование липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) (обозначаемое гипертриглицеридемией), повышенный риск сердечно-сосудистых или сердечных заболеваний, ишемическая болезнь сердца (высокий уровень инсулина повреждает эндотелиальные клетки, выстилающие коронарные артерии), гипертония или высокое кровяное давление, недостаточная активность щитовидной железы, увеличение массы тела и летаргия.

[0025] Гиперинсулинизм относится к повышенному уровню инсулина в крови человека или животного. Нормальная секреция инсулина и его уровни в крови тесно связаны с уровнем глюкозы в крови, так что определенный уровень инсулина может быть нормальным для одного уровня глюкозы в крови, но низким или высоким для другого. Гиперинсулинизм может быть связан с несколькими типами медицинских проблем, которые можно условно разделить на две широкие и в значительной степени неперекрывающиеся категории: те, которые имеют тенденцию к снижению чувствительности к инсулину и высоким уровням глюкозы в крови (гипергликемия), и те, которые имеют тенденцию к чрезмерной секреции инсулина и низким уровням глюкозы (гипогликемия).

[0026] Гиперинсулинемическая гипогликемия (HH) является одной из наиболее частых причин персистирующей гипогликемии у детей раннего возраста. Она представляет собой гетерогенное состояние, вызванное повышенной секрецией инсулина β-клетками

поджелудочной железы. НН может приводить к апноэ, судорогам, задержке развития, неспособности к обучению, эпилепсии и даже смерти. Наиболее тяжелая форма НН передается по наследству и обозначается врожденным гиперинсулинизмом (CHI). Как и в случае со многими редкими заболеваниями, в настоящее время не существует лекарственных средств, специально предназначенных для пациентов с CHI, хотя некоторые лекарственные средства были адаптированы для применения, включая без ограничения диазоксид и октреотид.

[0027] Поджелудочная железа является основным местом действия соматостатина, где он ингибирует синтез и секрецию двух основных гормонов, контролирующих гомеостаз глюкозы: глюкагона и инсулина. Различные подтипы рецепторов соматостатина контролируют эти жизненно важные процессы: рецепторы sst2 подавляют глюкагон, в то время как sst2, так и sst5 отвечают за подавление инсулина.

[0028] Гипогликемия, обусловленная избыточным эндогенным инсулином, может быть врожденной или приобретенной, проявляющейся в период новорожденности или много лет спустя. Гипогликемия может быть тяжелой и опасной для жизни или представлять собой незначительное случайное неудобство. Безусловно, наиболее распространенный тип тяжелой, но транзиторной гиперинсулинемической гипогликемии возникает случайно у лиц с сахарным диабетом 1 типа, принимающих инсулин.

[0029] Гипогликемия, вызванная эндогенным инсулином, включает без ограничения врожденный гиперинсулинизм, транзиторный неонатальный гиперинсулинизм, фокальный гиперинсулинизм (нарушения K_{ATP}-каналов), диффузный гиперинсулинизм, приобретенные формы гиперинсулинизма, инсулиномы (инсулинсекретирующие опухоли), незидиобластоз у взрослых, аутоиммунный инсулиновый синдром, неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия, реактивная гипогликемия, побочный эффект шунтирования желудка или демпинг-синдром желудка.

[0030] Обусловленный действием лекарственных средств гиперинсулинизм возникает в результате воздействия определенных лекарственных средств, таких как без ограничения препараты сульфонилмочевины, аспирин, пентамидин, хинин, дизопирамид, вакцина против инфекции, вызванной возбудителем коклюша, D-хиро-инозитол и мио-инозитол.

[0031] Гипогликемия, вызванная экзогенным (инъекционным) инсулином, включает без ограничения самостоятельное введение инсулина для лечения сахарного диабета (например, диабетическая гипогликемия), скрытое самостоятельное введение инсулина (например, синдром Мюнхгаузена), самостоятельное введение инсулина при попытке самоубийства или завершенном самоубийстве, терапию с потенцированием

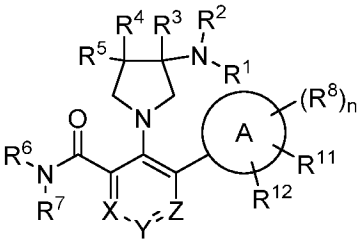
инсулина и индуцированную инсулином кому для лечения депрессии.

Соединения

[0032] Соединения формулы (I), в том числе фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты, представляют собой модуляторы рецепторов соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I), в том числе фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты, представляют собой модуляторы рецепторов SST5.

[0033] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения представляют собой селективные модуляторы SST5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения являются по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 300 раз, по меньшей мере в 400 раз или более, чем в 500 раз более селективными при модуляции активности рецептора SST5, чем активности рецептора SST1, SST2, SST3 и/или SST4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения являются по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 300 раз, по меньшей мере в 400 раз или более, чем в 500 раз более селективными при модуляции активности рецептора SST5, чем активности рецептора SST2.

[0034] Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



,

Формула (I)

где:

Кольцо A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

X представляет собой N или C–R^a; Y представляет собой N или C–R^b; Z представляет собой N или C–R^c;

R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6фторалкилен или C_1-C_6гетероалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_5гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, $–OR^9$, $–N(R^9)_2$, –CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^8, R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–C(=O)R^{10}$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$;

или R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; и

n представляет собой 0-3.

[0035] Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбраны из подгруппы изложенных альтернатив. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или

незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 каждый представляет собой водород.

[0036] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_4алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_4гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_4алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_4гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6фторалкокси или C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_4алкил, C_1-

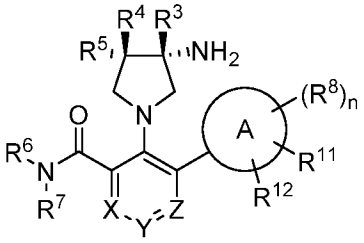
C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$ или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2CH_3$, $–CO_2CH_2CH_3$, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)NHCH_3$, $–C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, -CN, $–CO_2CH_3$, $–CO_2CH_2CH_3$, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)NHCH_3$, $–C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой $-CH_3$.

[0037] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, $–OR^9$, $–N(R^9)_2$, –CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород или галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород или -F.

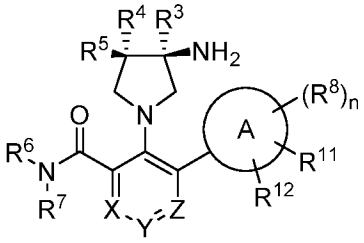
[0038] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; и R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 каждый представляет собой водород; R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; и R^4 и R^5 каждый представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; и R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$; R^4 представляет собой водород или F; и R^5 представляет собой водород или F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^3 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил; R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил; и R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил.

[0039] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

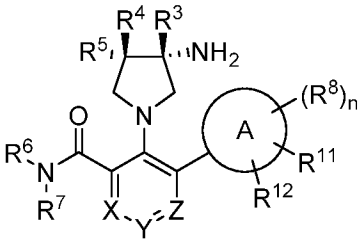


Формула (Ia)



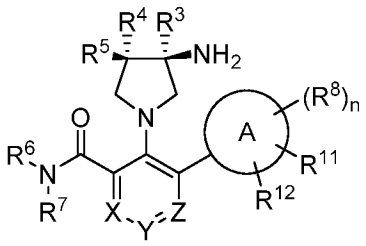
Формула (Ib).

[0040] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ia).

[0041] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ib).

[0042] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой CH; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или X представляет собой N; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой N; или X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой C–R^c. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

[0043] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N или CH; Y представляет собой N или CH; и Z представляет собой N или C–R^c.

[0044] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –OR^f, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или

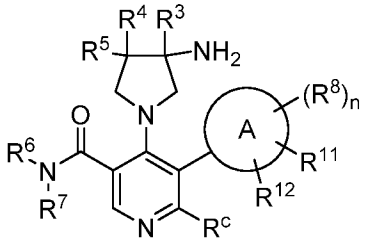
незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или моноциклический карбоцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил.

[0045] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил; R^f представляет собой -L^1-R^g; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9, -$C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил; R^f представляет собой -L^1-R^g; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или -CO_2R^9.

[0046] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$C(CH_3)_3$, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -OCF_3, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), -O-CH_2-(циклопропил), -O-CH_2-(фенил), -OCH_2CO_2H, -$OCH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CO_2CH_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, -$CO_2CH_3$, -$CO_2CH_2CH_3$, -$C(=O)NH_2$, -$CONHCH_3$,

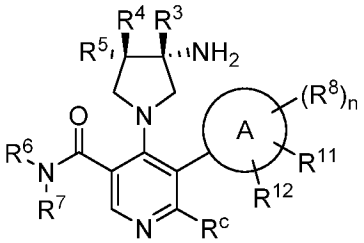
-C(=O)N(CH_3)$_2$, циклопропил циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), -O-CH_2-(циклопропил), -O-CH_2-(фенил), -OCH_2CO_2H, -$OCH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CO_2CH_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ или -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -CO_2CH_3, -C(=O)NH_2, -$CONHCH_3$ или -C(=O)N(CH_3)$_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -CO_2CH_3, -C(=O)NH_2, -$CONHCH_3$ или -C(=O)N(CH_3)$_2$ или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород или -CN.

[0047] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

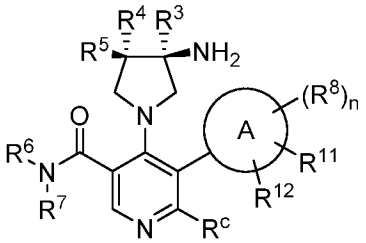


Формула (II).

[0048] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

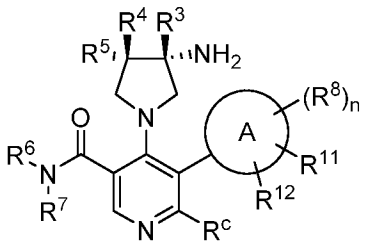


Формула (IIa)



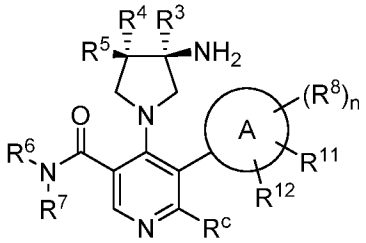
Формула (IIb).

[0049] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



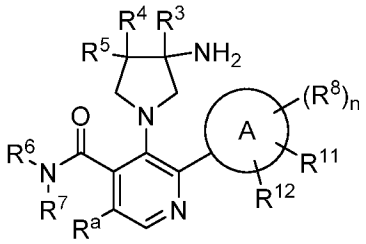
Формула (IIa).

[0050] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



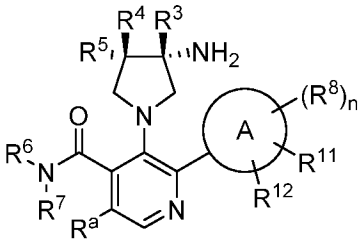
Формула (IIb).

[0051] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

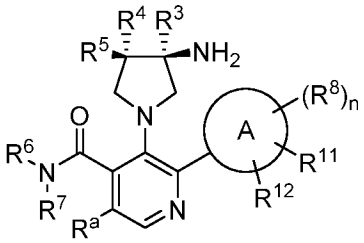


Формула (IX).

[0052] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

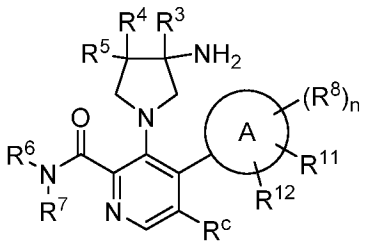


Формула (IXa)



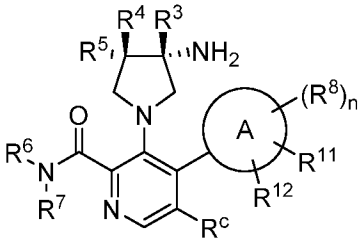
Формула (IXb).

[0053] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (X) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

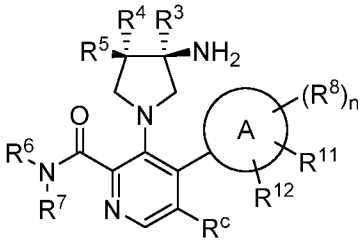


Формула (X).

[0054] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Xa) или (Xb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Xa)



Формула (Xb).

[0055] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил.

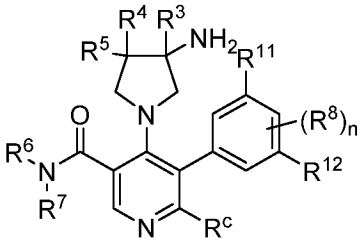
[0056] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил.

[0057] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил; и n представляет собой 0, 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил или триазинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой пиразолил, тиазолил, изоксазолил, пиридинил или пиримидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой пиридинил.

[0058] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил или моноциклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил; или кольцо A представляет собой пиридинил; или кольцо A представляет собой пиразолил, тиазолил, изоксазолил или пиримидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил или пиридинил.

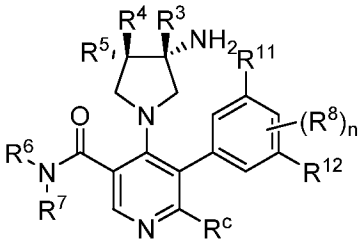
[0059] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение

характеризуется структурой формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

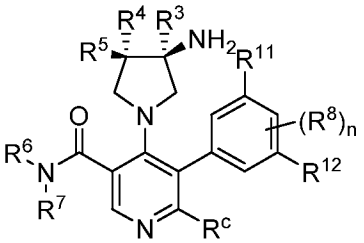


Формула (III).

[0060] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIIa) или (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

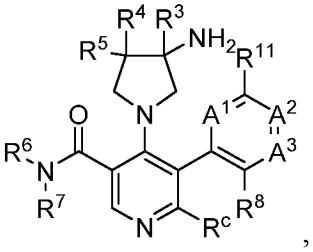


Формула (IIIa)



Формула (IIIb).

[0061] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



,

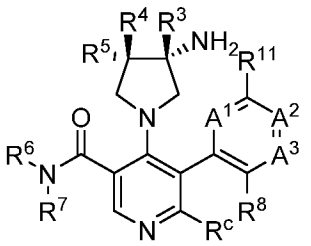
Формула (IV)

где:

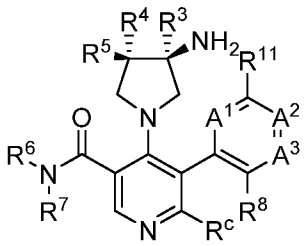
A^1 и A^2 каждый независимо представляет собой C–R^8 или N; и

A^3 представляет собой C–R^{12} или N.

[0062] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



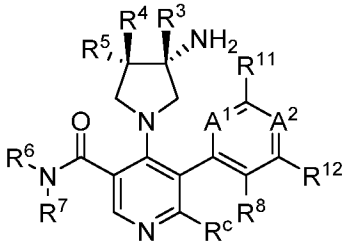
Формула (IVa)



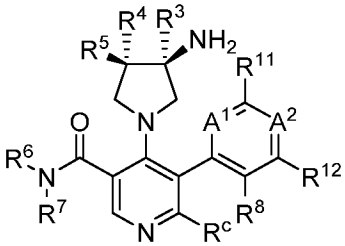
Формула (IVb).

[0063] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}; или A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}; или A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой N и A^3 представляет собой C–R^{12}; или A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой N и A^3 представляет собой C–R^{12}. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой N.

[0064] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IVa-1) или (IVb-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IVa-1)



Формула (IVb-1)

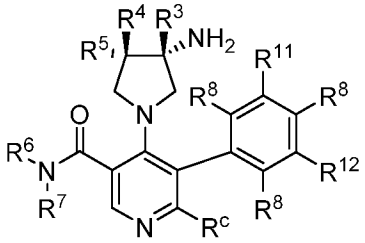
где:

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой C–R^8; или

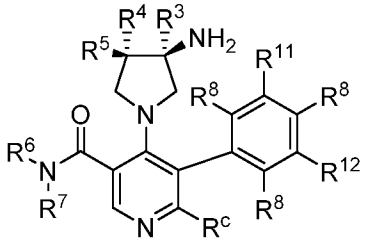
A^1 представляет собой N; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой N.

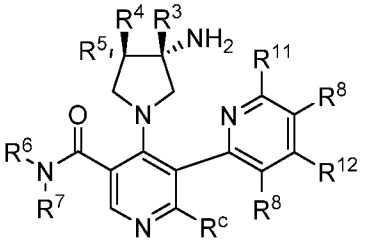
[0065] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IVa-2), (IVb-2), (IVa-3), (IVb-3), (IVa-4), (IVb-4), (IVa-5) или (IVb-5) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



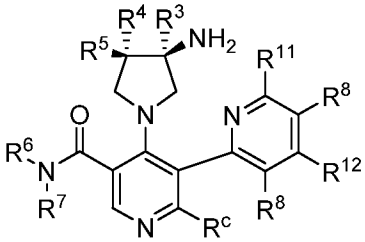
Формула (IVa-2)



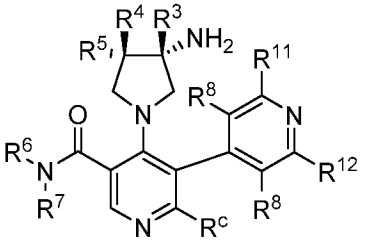
Формула (IVb-2)



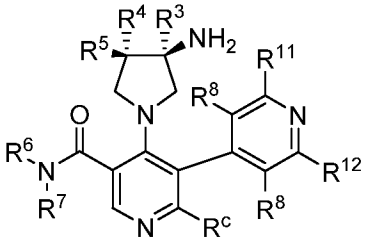
Формула (IVa-3)



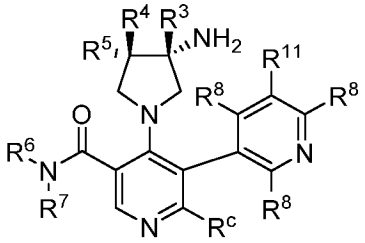
Формула (IVb-3)



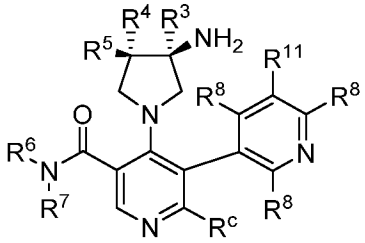
Формула (IVa-4)



Формула (IVb-4)

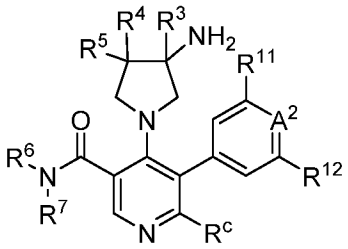


Формула (IVa-5)



Формула (IVb-5).

[0066] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



,

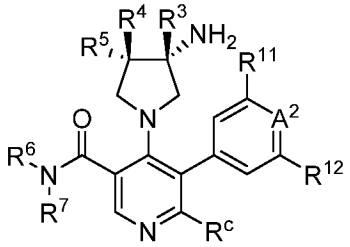
Формула (V)

где:

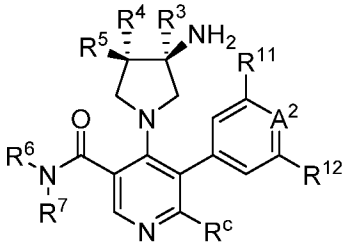
A^2 представляет собой $C–R^8$ или N.

[0067] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение

характеризуется структурой формулы (Va) или (Vb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

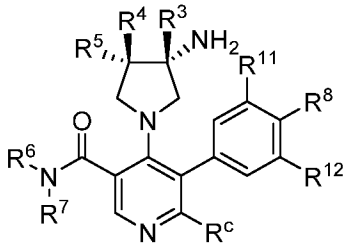


Формула (Va)

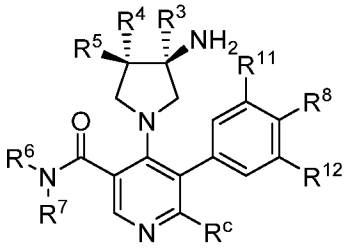


Формула (Vb).

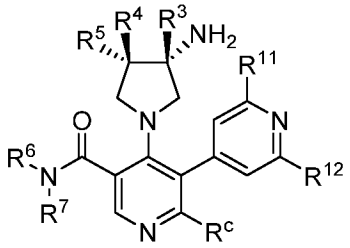
[0068] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Va-1), (Vb-1), (Va-2) или (Vb-2) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



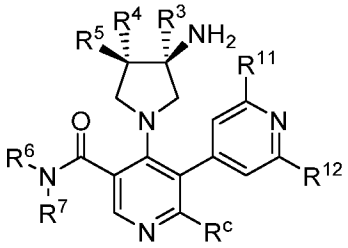
Формула (Va-1)



Формула (Vb-1)



Формула (Va-2)

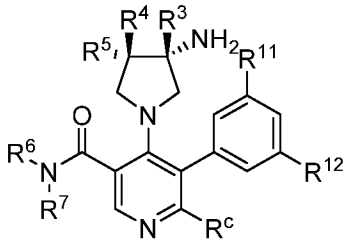


Формула (Vb-2).

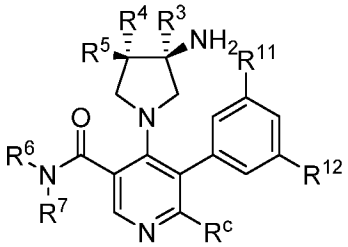
[0069] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, -F или -Cl.

[0070] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Va-3) или (Vb-3) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Va-3)



Формула (Vb-3).

[0071] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил,

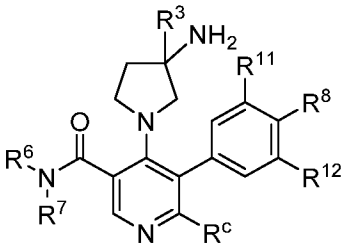
замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9 или замещенный или незамещенный моноциклический циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9 или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9 или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN или –OR^9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 или -$OCHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой -F или -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый представляет собой -F.

[0072] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного C_3-C_8циклоалкила или с образованием конденсированного замещенного или незамещенного C_2-C_5гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного C_2-C_5гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного диоксолана или с образованием конденсированного замещенного или незамещенного диоксана.

[0073] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-

C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –C(=O)N(R^9)$_2$, –N(R^9)$_2$ или –NR^9C(=O)R^{10}; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –C(=O)N(R^9)$_2$, –N(R^9)$_2$, –NR^9C(=O)R^{10}, –NR^9C(=O)OR^{10}, –NR^9C(=O)N(R^9)$_2$, –C(R^9)=N-OR^9, –SR^9, –S(=O)R^9, –SO_2R^9 или –SO_2N(R^9)$_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –C(=O)N(R^9)$_2$, –N(R^9)$_2$ или –NR^9C(=O)R^{10} или замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9 или замещенный или незамещенный моноциклический циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9 или замещенный или незамещенный моноциклический циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, -F или –Cl; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 или -$OCHF_2$.

[0074] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

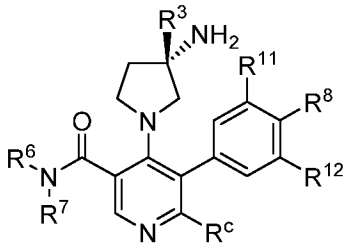


Формула (VI).

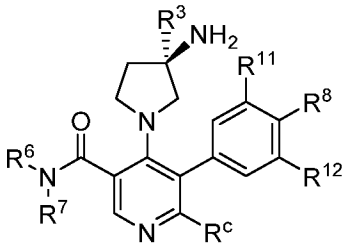
[0075] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3

представляет собой водород или $-CH_3$; R^8 представляет собой водород или галоген; R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$; R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил; R^f представляет собой $-L^1$-R^g; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил.

[0076] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIa) или (VIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VIa)



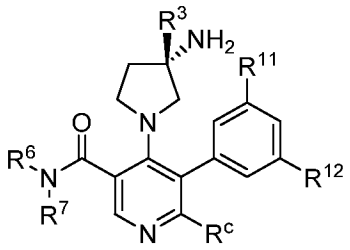
Формула (VIb).

[0077] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; R^8 представляет собой водород или галоген; R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$; R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил; R^f представляет собой $-L^1$-R^g; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил; R^f представляет собой $-L^1$-R^g; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-

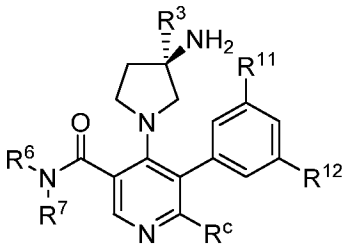
C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или $-CO_2R^9$.

[0078] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^8 представляет собой водород, -F или -Cl; R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$; и R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), $-O-CH_2-$(циклопропил), $-O-CH_2-$(фенил), $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), $-O-CH_2-$(циклопропил), $-O-CH_2-$(фенил), $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ или $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$ или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$.

[0079] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIa-1) или (VIb-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VIa-1)



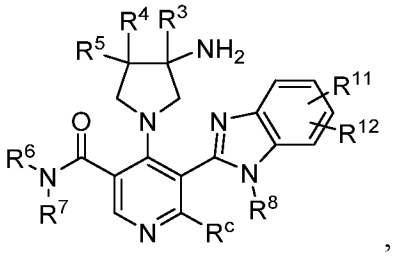
Формула (VIb-1).

[0080] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; и R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой

водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN или –OR^9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 или -$OCHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой -F или -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} и R^{12} каждый представляет собой -F.

[0081] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил или хиназолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой бензимидазолил, индазолил или бензоксадиазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой бензимидазолил.

[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VII) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



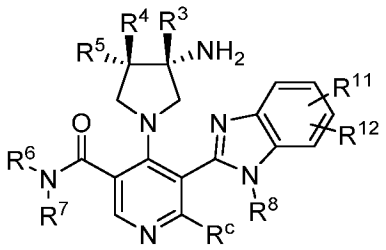
,

Формула (VII)

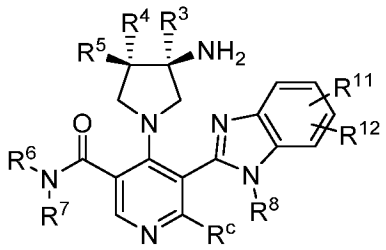
где:

R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[0083] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIa) или (VIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VIIa)

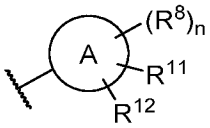


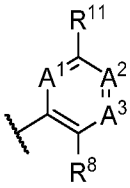
Формула (VIIb).

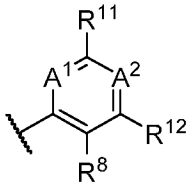
[0084] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил; R^f представляет собой $-L^1-R^g$; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или $-CO_2R^9$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^8 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ или $-C(CH_3)_3$; и R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), $-O-CH_2-$(циклопропил), $-O-CH_2-$(фенил), $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^8 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$; и R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), $-O-CH_2-$(циклопропил), $-O-CH_2-$(фенил), $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ или $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$ или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$.

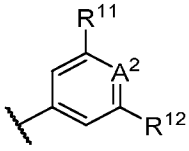
[0085] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0, 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет

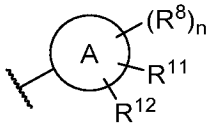
собой 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 3.

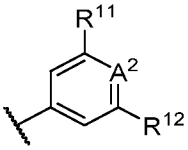
[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

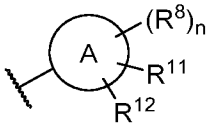
представляет собой 

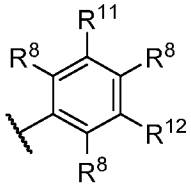
, 

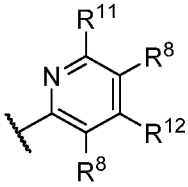
или 

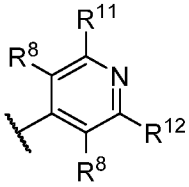
; где A^1 и A^2 каждый независимо представляет собой C–R^8 или N; и A^3 представляет собой C–R^{12} или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

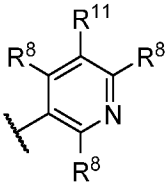
представляет собой 

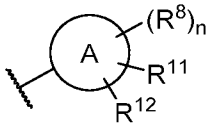
; где A^2 представляет собой C–R^8 или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

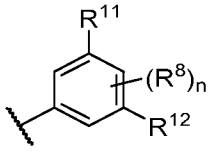
представляет собой 

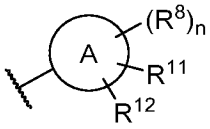
, 

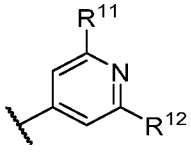
, 

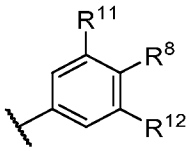
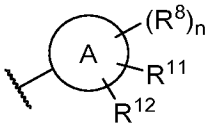
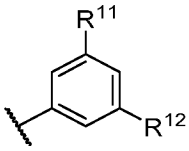
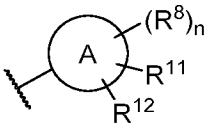
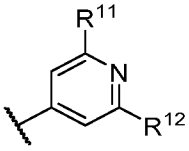
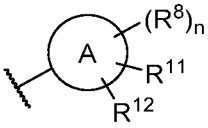
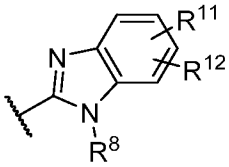
или 

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

представляет собой 

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

представляет собой 

или  . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  представляет собой  . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  представляет собой  . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  представляет собой  ; где R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[0087] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_4 циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_3 гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_4 циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород или $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-CH_3$.

[0088] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или

$-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[0089] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_8алкил, C_1-C_8фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)(CHCH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)(CH_3)$, $-CH(CF_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CF_2CH_3$ или $-CH(CH_3)(CH_2CF_3)$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)(CH_3)$ или $-CH(CF_3)(CH_2CH_3)$.

[0090] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой $-L^2-R^{6a}$.

[0091] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует,

представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой -CH_2- или -CHR^{6b}-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой -CH_2-, -$CH(CH_3)$- или -$CH(CF_3)$-.

[0092] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -CHF_2, -CH_2F, -CF_3, циклопропил или циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, -CH_3, -CHF_2, -CF_3, циклопропил или циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, -CH_3, -CF_3 или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, -CH_3 или -CF_3.

[0093] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный

или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный адамантил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил или замещенный или незамещенный нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

[0094] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический 3- или 4-членный моноциклический циклоалкил, 3- или 4-членный моноциклический гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0095] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил или замещенный или незамещенный оксетанил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил.

[0096] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует,

представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или -CHR^{6b}-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[0097] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или -CHR^{6b}-; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный адамантил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил или замещенный или незамещенный нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

[0098] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-

C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил или замещенный или незамещенный оксетанил; и R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, циклопропил или циклобутил.

[0099] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла, который является моноциклическим, бициклическим или полициклическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного моноциклического N-содержащего гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного полициклического N-содержащего гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного моноциклического N-содержащего гетероциклоалкила, содержащего 1-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного бициклического N-содержащего C_5-C_{10}гетероциклоалкила, где бициклический N-содержащий C_5-C_{10}гетероциклоалкил представляет собой конденсированный бициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, с мостиковыми связями бициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил или спиробициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил.

[00100] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; и

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероциклоалкила.

[00101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или C_1-C_6фторалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -C(=O)$N(R^9)_2$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_8алкил, C_1-C_8фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[00102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -CO_2CH_3, -C(=O)NH_2, -$CONHCH_3$ или -C(=O)N$(CH_3)_2$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород, -CH_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2 или -CH_2CF_3;

R^4 представляет собой водород или F;

R^5 представляет собой водород или F;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

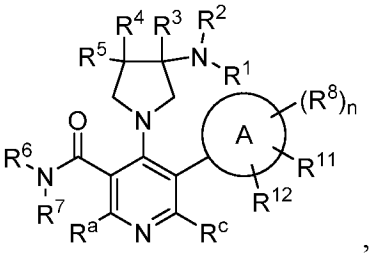
R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[00103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



,

Формула (VIII)

где:

Кольцо A представляет собой фенил или пиридинил;

R^a и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –N$(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –C(=O)N$(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный

или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$ или $-C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, $-CN$, $-OR^9$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)_2$ или $-NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

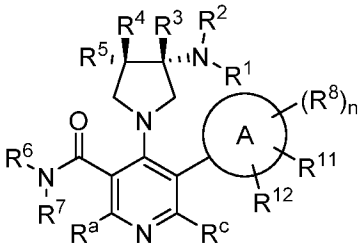
или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего

гетероцикла;

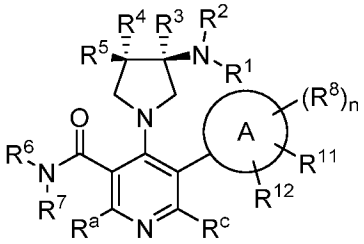
каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; и

n представляет собой 0-3.

[00104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIIa) или (VIIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

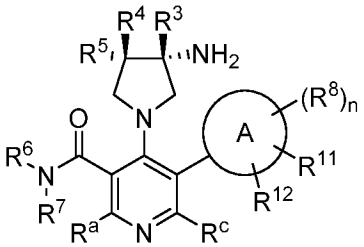


Формула (VIIIa)

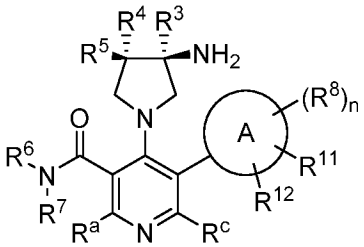


Формула (VIIIb).

[00105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIIa-1) или (VIIIb-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VIIIa-1)



Формула (VIIIb-1).

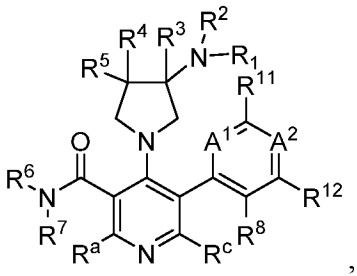
[00106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; R^4 и R^5 каждый представляет собой водород; каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, $–CN$, $–OR^9$.

[00107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или $-L^2$-R^{6a}; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}$-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический 3-4-членный C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический 5-10-членный C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный 6-10-членный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический 5-10-членный C_4-C_{10}гетероциклоалкил или

замещенный или незамещенный 5-10-членный C_1-C_9гетероарил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил; R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[00108] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a}; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или -CHR^{6b}-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный азиридинил, замещенный или незамещенный оксетанил или замещенный или незамещенный тиетанил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил; R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[00109] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



,

Формула (IX)

где:

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой N; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой N;

R^a и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -$C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

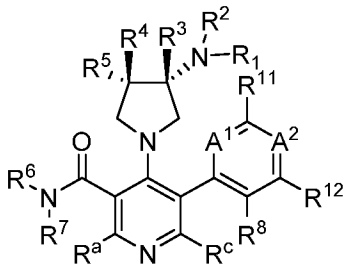
R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, –$N(R^9)_2$ или –$NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил;

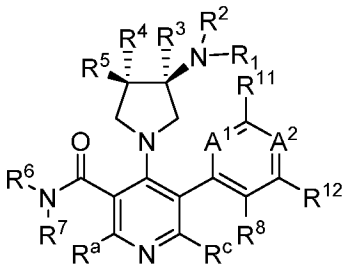
каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил.

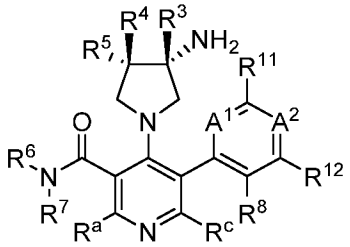
[00110] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IXa) или (IXb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

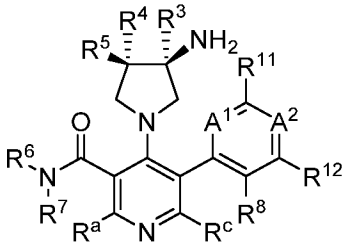




Формула (IXa) Формула (IXb).

[00111] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (VIIIa-1) или (VIIIb-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:





Формула (IXa-1) Формула (IXb-1).

[00112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; R^4 и R^5 каждый представляет собой водород; каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген; и R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$.

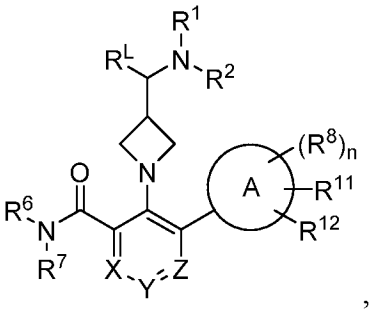
[00113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или $-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический 3-4-членный C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический 5-10-членный C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный 6-10-членный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический 5-10-членный C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный C_1-C_9гетероарил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил; R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[00114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или $-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный азиридинил, замещенный или незамещенный оксетанил или замещенный или незамещенный тиетанил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил; R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[00115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9

независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил.

[00116] В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении представлено соединение формулы (A1) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват:



,

Формула (A1)

где:

Кольцо A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

X представляет собой N или C–R^a; Y представляет собой N или C–R^b; Z представляет собой N или C–R^c;

R^L представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6фторалкилен или C_1-C_6гетероалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_5гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, $–OR^9$, $–N(R^9)_2$, –CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9 гетероарил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^8, R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–C(=O)R^{10}$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$;

или R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; и

n представляет собой 0-3.

[00117] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^L представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

R^L представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^L представляет собой C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^L представляет собой $-CH_3$.

[00118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 каждый представляет собой водород.

[00119] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил; и R^L представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; и R^L представляет собой $-CH_3$.

[00120] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X, Y, Z, R^a, R^b, R^c описаны для формулы (I).

[00121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой CH; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или X представляет собой N; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой N; или X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N или CH; Y представляет собой N или CH; и Z представляет собой N или C–R^c.

[00122] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c

каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил; R^f представляет собой $-L^1-R^g$; L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или $-CO_2R^9$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$ или циклопропил.

[00123] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A, каждый R^8, R^{11}, R^{12} и n описаны для формулы (I).

[00124] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил или моноциклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил; или кольцо A представляет собой пиридинил; или кольцо A представляет собой пиразолил, тиазолил, изоксазолил или пиримидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил или пиридинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кольцо A представляет собой бензимидазолил, индазолил или бензоксадиазолил.

[00125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген.

[00126] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–C(=O)R^{10}$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$,

$–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$ или замещенный или незамещенный моноциклический циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, замещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген, C_1-C_6фторалкил, –CN или $–OR^9$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой -F, -Cl, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой -F или -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой -F. В соответствии с

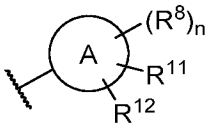
некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой -Cl.

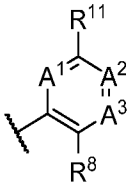
[00127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, образованием конденсированного замещенного или незамещенного C_3-C_8циклоалкила или конденсированного замещенного или незамещенного C_2-C_5гетероциклоалкила.

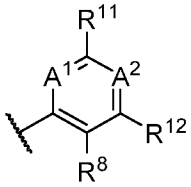
[00128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN или $–OR^9$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород или галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой водород, -F или -Cl.

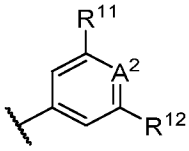
[00129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0, 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 1.

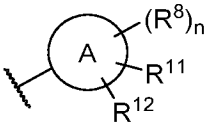
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n представляет собой 3.

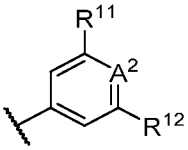
[00130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

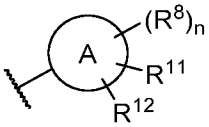
представляет собой 

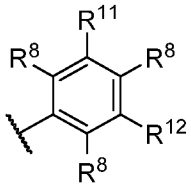
, 

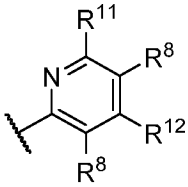
или 

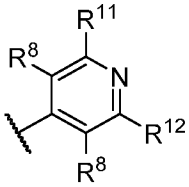
; где A^1 и A^2 каждый независимо представляет собой $C–R^8$ или N; и A^3 представляет собой $C–R^{12}$ или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

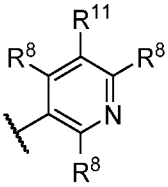
представляет собой 

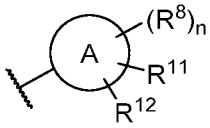
; где A^2 представляет собой $C–R^8$ или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

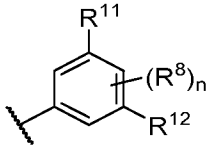
представляет собой 

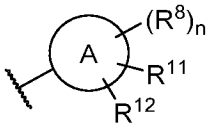
, 

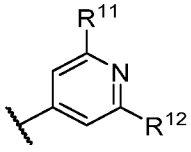
, 

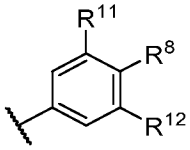
или 

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

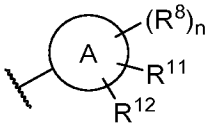
представляет собой 

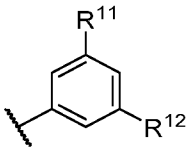
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

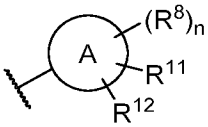
представляет собой 

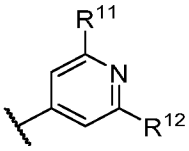
или 

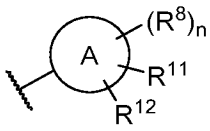
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

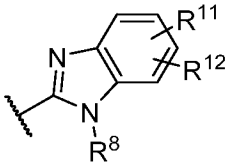


представляет собой 

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

представляет собой 

. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 

представляет собой 

; где R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[00131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 описаны для формулы (I).

[00132] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_4 циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[00133] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил; R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[00134] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6

представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил.

[00135] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой $-L^2-R^{6a}$.

[00136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CHR^{6b}-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ или $-CH(CF_3)-$.

[00137] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, циклопропил или циклобутил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, циклопропил или циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CF_3$.

[00138] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный адамантил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил или замещенный или незамещенный нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

[00139] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический 3- или 4-членный моноциклический циклоалкил, 3- или 4-членный моноциклический гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический

C_5-C_{10}циклоалкил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[00140] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил или замещенный или незамещенный оксетанил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный циклобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил.

[00141] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_8алкил, C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

[00142] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6

представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил или -L^2-R^{6a}; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или -CHR^{6b}-; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный адамантил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил или замещенный или незамещенный нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

[00143] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6гетероалкил или -L^2-R^{6a}; L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или -CHR^{6b}-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил; и R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6гетероалкил или -L^2-R^{6a}; L^2 отсутствует, представляет собой -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- или -CHR^{6b}-; R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидинил или замещенный или незамещенный оксетанил; и R^{6b} представляет собой водород, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -CHF_2, -CH_2F, -CF_3, циклопропил или циклобутил.

[00144] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного

моноциклического N-содержащего гетероциклоалкила, содержащего 1-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 S.

[00145] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или C_1-C_6фторалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -C(=O)$N(R^9)_2$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^L представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_8алкил, C_1-C_8фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[00146] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), -O-CH_2-(циклопропил), -O-CH_2-(фенил), -OCH_2CO_2H, -$OCH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, -$OCH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, -$OCH_2CO_2CH_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ или -$OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^L представляет собой C_1-C_6алкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

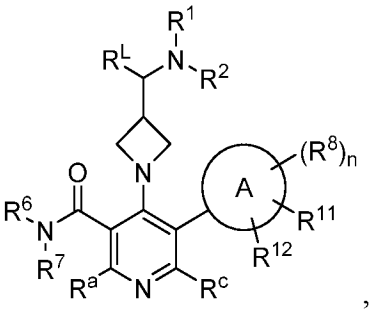
R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[00147] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение характеризуется структурой формулы (A2) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



,

Формула (A2)

где:

Кольцо A представляет собой фенил или пиридинил;

R^a и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -$C(=O)N(R^9)_2$ или замещенный или

незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^L представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, $-CN$, $-OR^9$, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)_2$ или $-NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и

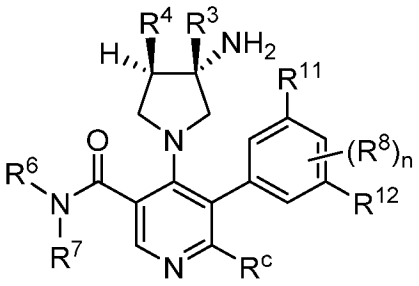
каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил.

n представляет собой 0-3.

[00148] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный

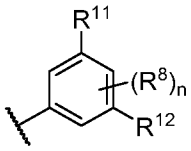
гетероциклоалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил.

[00149] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



,

где



такой, как описано в таблице 1;

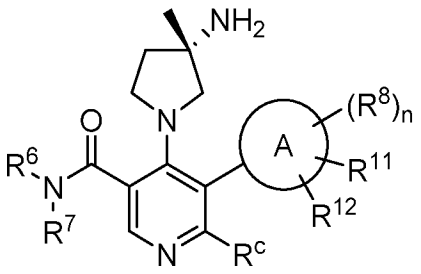
R^3 такой, как описано в таблице 1;

R^4 такой, как описано в таблице 1;

R^c такой, как описано в таблице 1; и

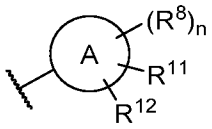
NR^6R^7 такой, как описано в таблице 1.

[00150] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



,

где

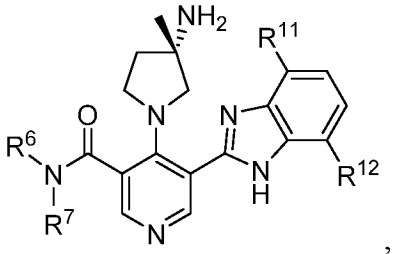


такой, как описано в таблице 2;

R^c такой, как описано в таблице 2; и

NR^6R^7 такой, как описано в таблице 2.

[00151] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



,

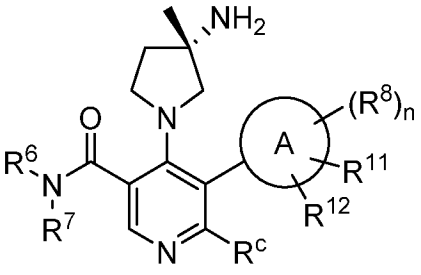
где

R^{11} такой, как описано в таблице 3;

R^{12} такой, как описано в таблице 3; и

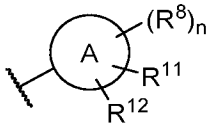
NR^6R^7 такой, как описано в таблице 3.

[00152] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



,

где

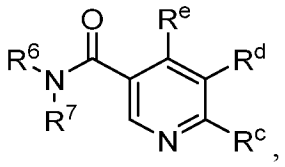


такой, как описано в таблице 4;

R^c такой, как описано в таблице 4; и

NR^6R^7 такой, как описано в таблице 4.

[00153] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



где

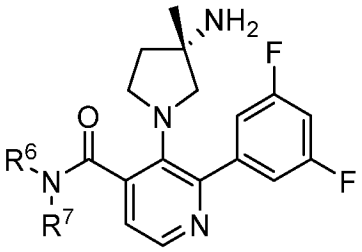
R^c такой, как описано в таблице 5;

R^d такой, как описано в таблице 5;

R^e такой, как описано в таблице 5; и

NR^6R^7 такой, как описано в таблице 5.

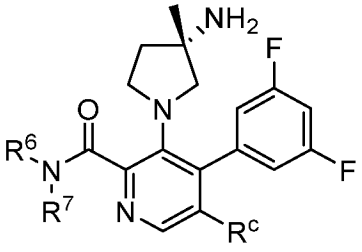
[00154] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:



где

NR^6R^7 такой, как описано в таблице 6.

[00155] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:

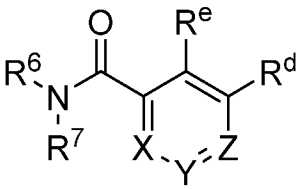


где

R^c такой, как описано в таблице 7; и

NR^6R^7 такой, как описано в таблице 7.

[00156] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой:

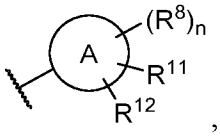


где

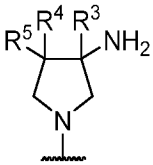
X представляет собой N или C–R^a, как описано в настоящем изобретении,

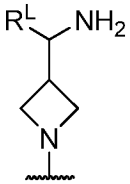
Y представляет собой N или CH,

Z представляет собой N или C–R^c, как описано в настоящем изобретении,

R^d представляет собой 

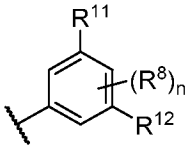
, как описано в настоящем изобретении,

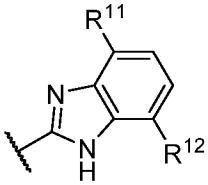
R^e представляет собой 

или 

, как описано в настоящем изобретении, и

R^6 и R^7 таковы, как описано в настоящем изобретении.

[00157] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой 

или 

, как описано в настоящем изобретении.

[00158] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой C–R^a. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH.

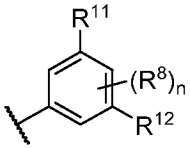
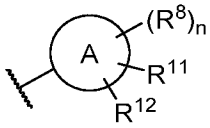
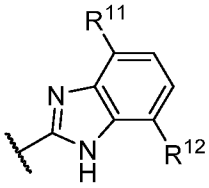
[00159] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Y представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Y представляет собой CH.

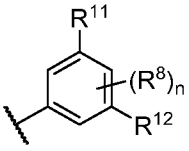
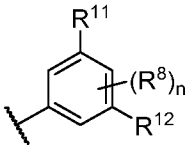
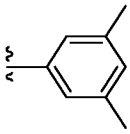
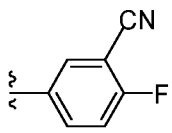
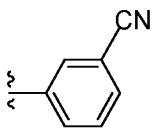
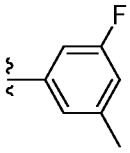
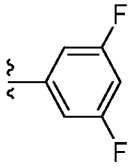
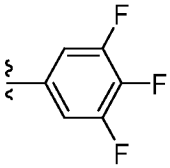
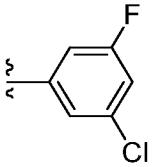
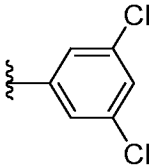
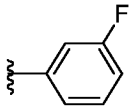
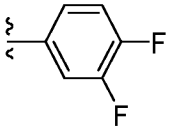
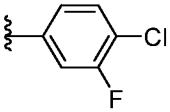
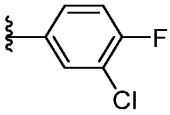
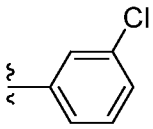
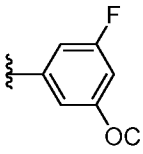
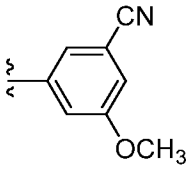
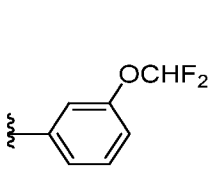
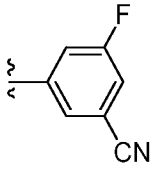
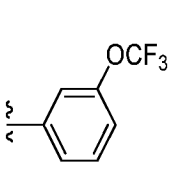
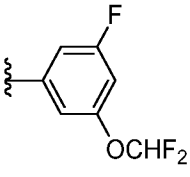
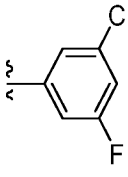
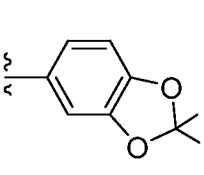
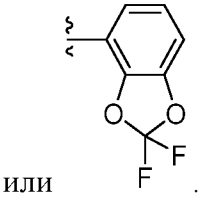
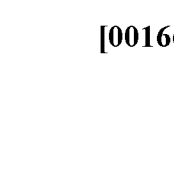
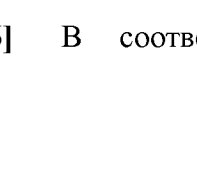
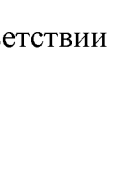
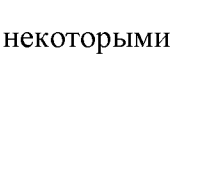
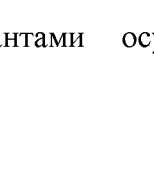
[00160] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z представляет собой C–R^c, как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z представляет собой CH.

[00161] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH, Y представляет собой N и Z представляет собой C–R^c, как описано в настоящем изобретении, и как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4 или таблице 5.

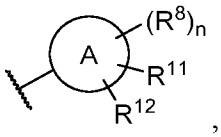
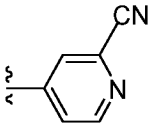
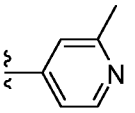
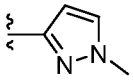
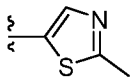
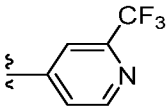
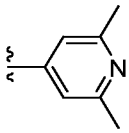
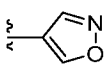
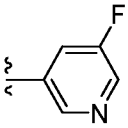
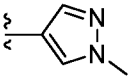
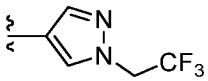
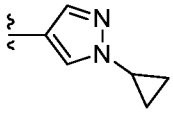
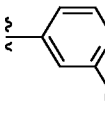
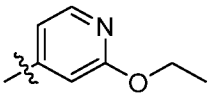
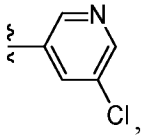
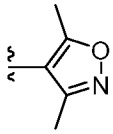
[00162] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH, Y представляет собой CH и Z представляет собой N.

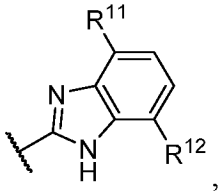
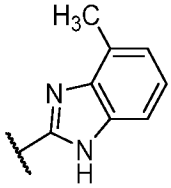
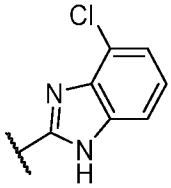
[00163] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N, Y представляет собой CH и Z представляет собой C–R^c, как описано в настоящем изобретении, и как описано в таблице 7.

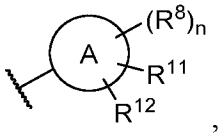
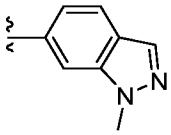
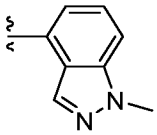
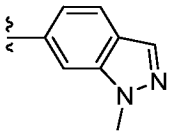
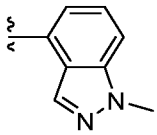
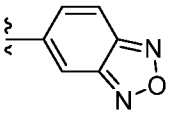
[00164] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  ,  или  , как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7.

[00165] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  , как описано в таблице 1, таблице 5, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  , как описано в таблице 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , или  .

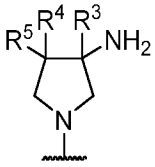
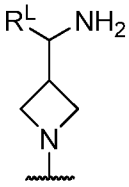
[00166] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d

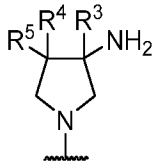
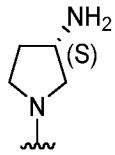
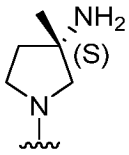
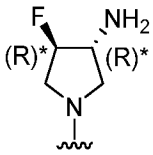
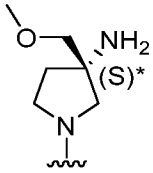
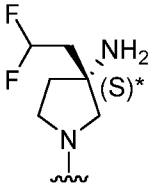
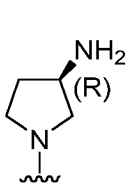
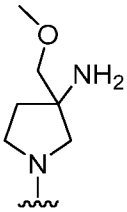
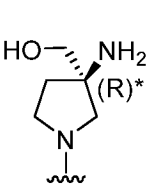
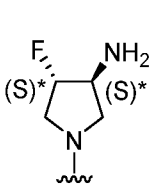
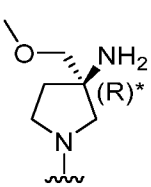
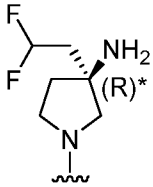
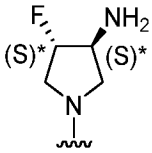
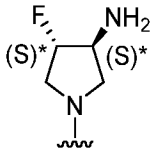
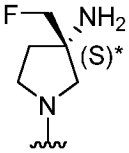
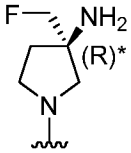
представляет собой  , как описано в таблице 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или .

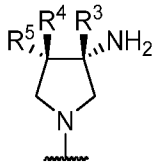
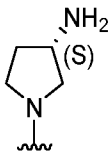
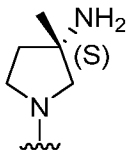
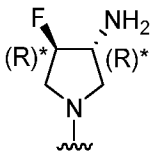
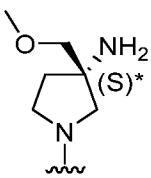
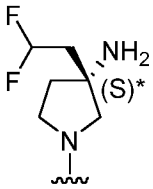
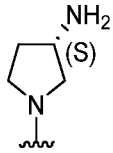
[00167] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  , как описано в таблице 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  , ,  , или .

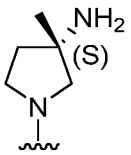
[00168] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  , как описано в таблице 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^d представляет собой  ,  ,  ,  , или  .

[00169]

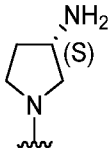
[00170] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой  или  , как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7.

[00171] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой  , как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Re представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

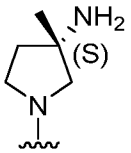
[00172] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой  , как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой  ,  ,  ,  , или  . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой  или



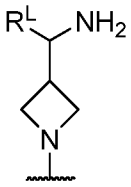
. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой

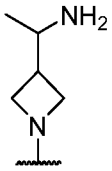


. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой



.

[00173] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой 

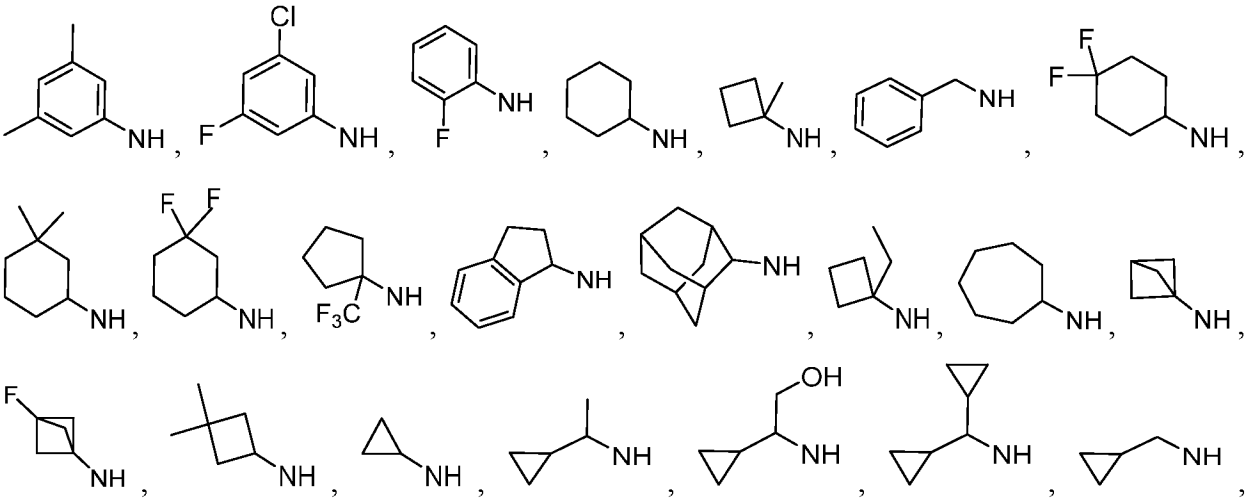
, как описано в таблице 5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^e представляет собой 

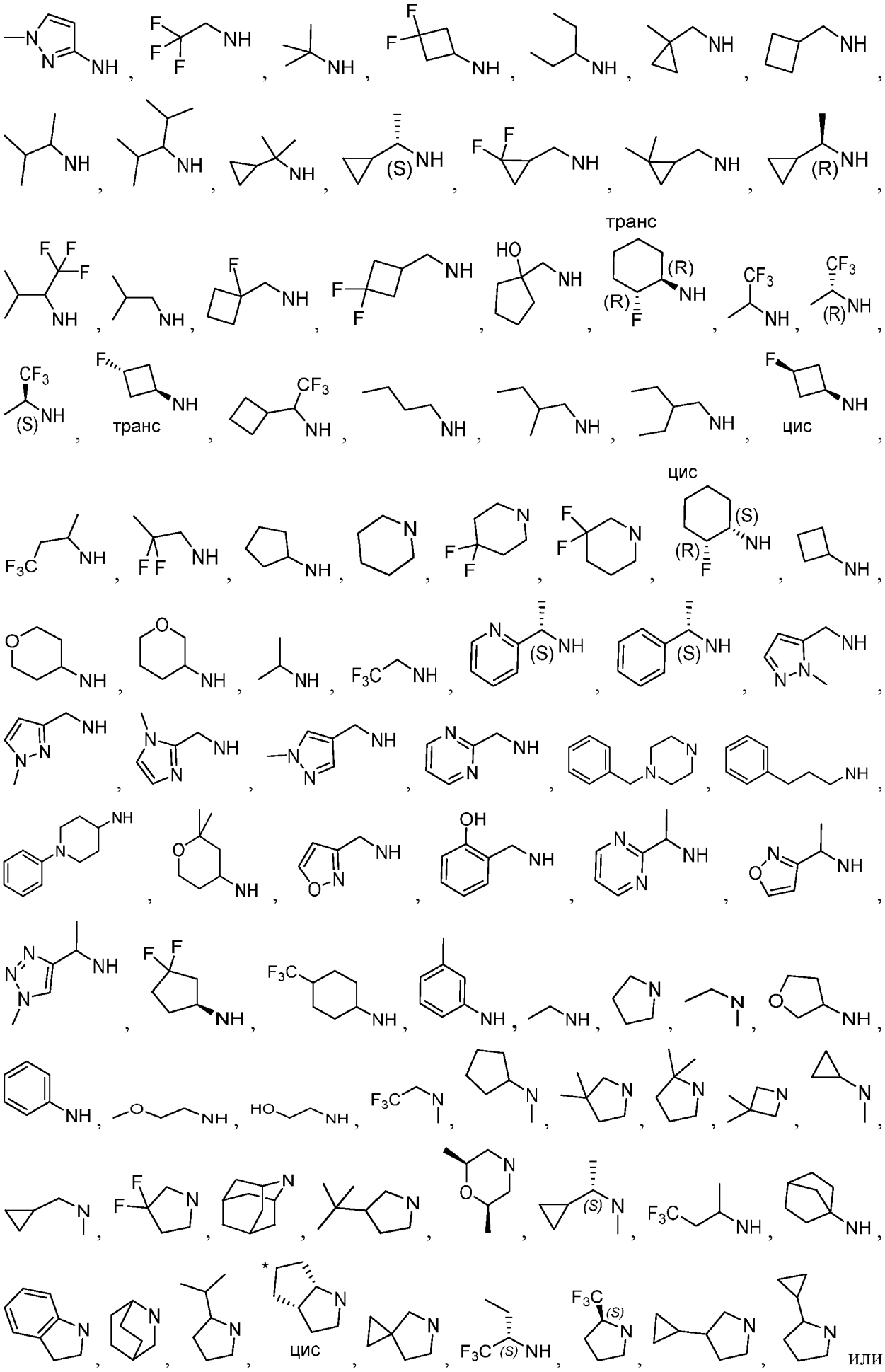
.

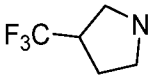
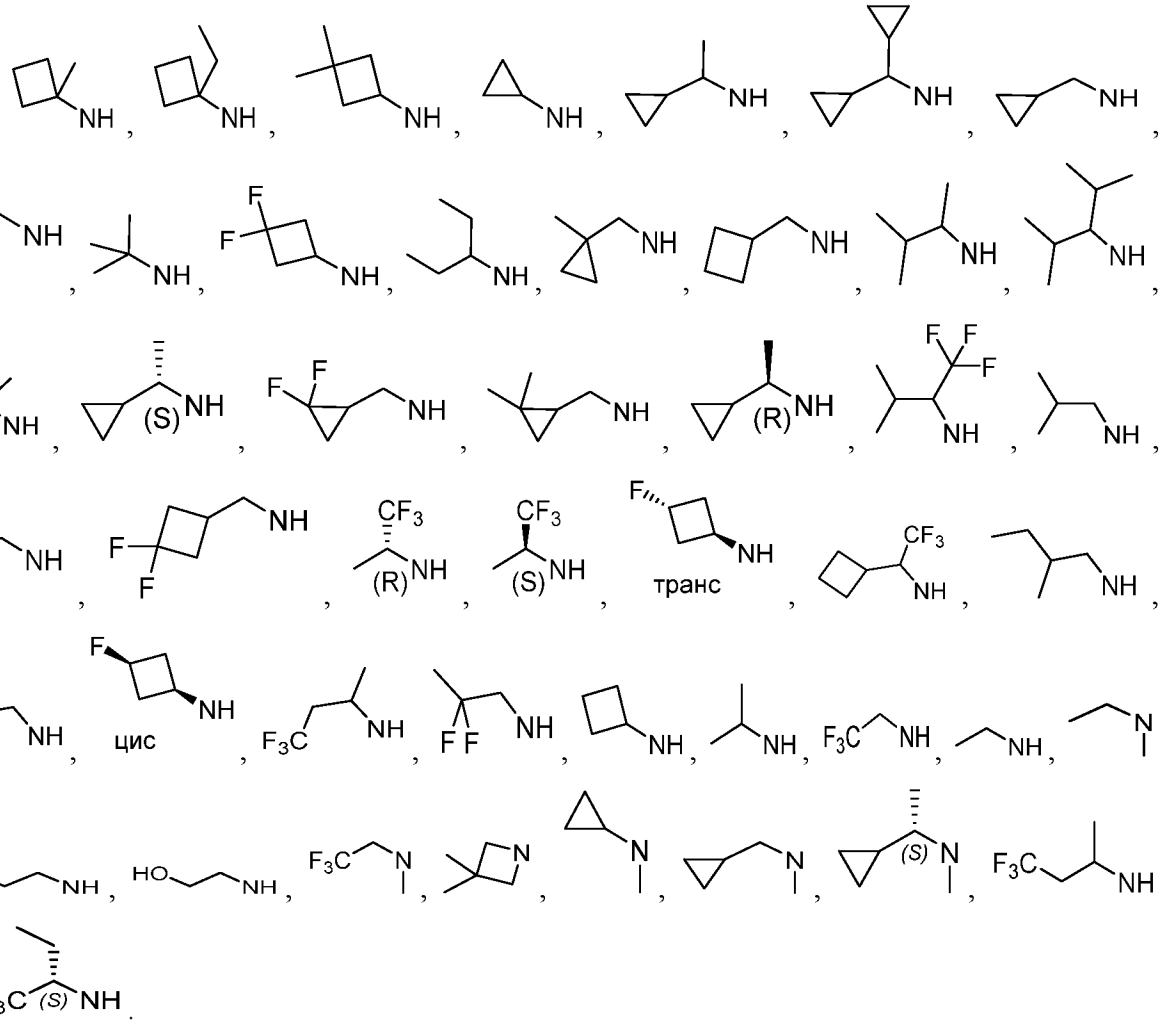
[00174] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 и R^7 таковы, как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

такой, как описано в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4, таблице 5, таблице 6 или таблице 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

представляет собой



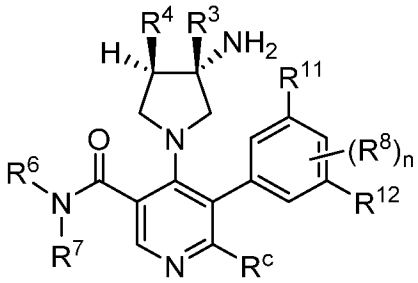

транс
транс
цис
цис
цис
или

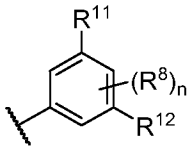
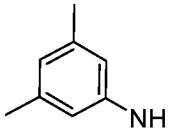
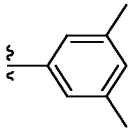
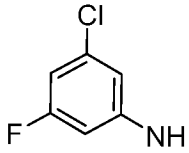
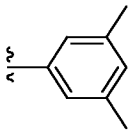
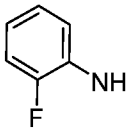
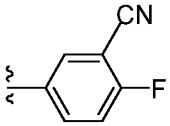
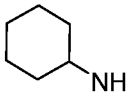
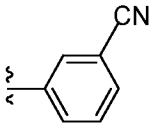
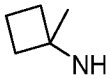
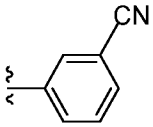
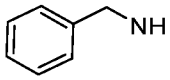
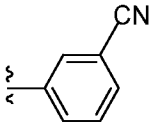
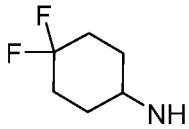
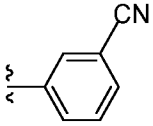
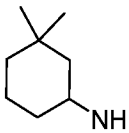
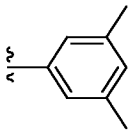
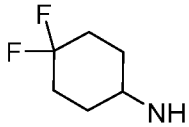
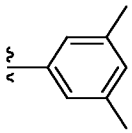
 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представляет собой 

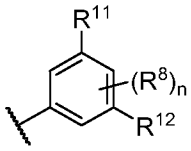
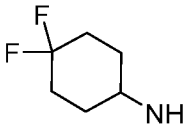
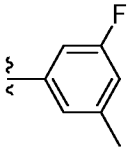
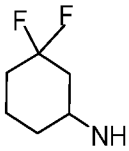
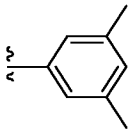
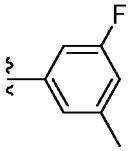
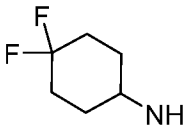
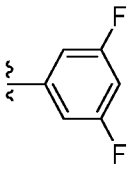
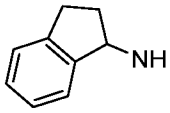
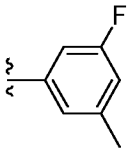
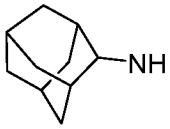
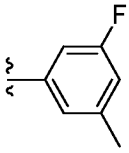
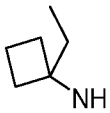
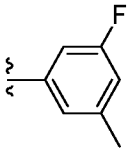
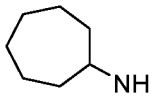
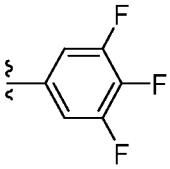
[00175] В настоящем описании предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом в области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

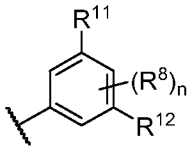
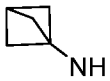
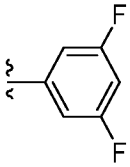
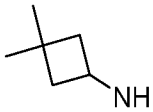
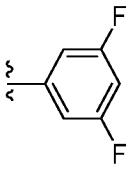
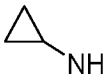
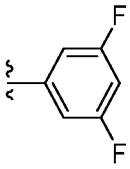
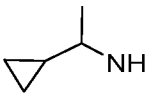
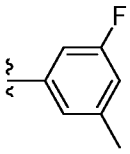
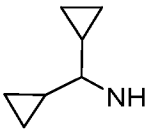
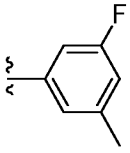
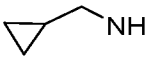
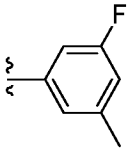
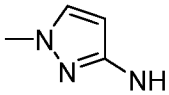
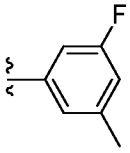
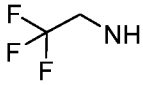
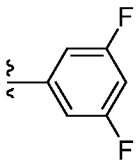
[00176] Приводимые в качестве примера описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя соединения, описанные в следующих таблицах:

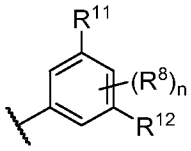
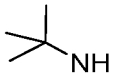
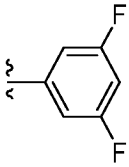
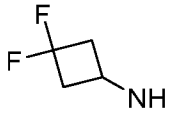
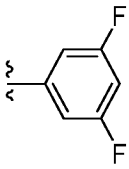
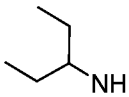
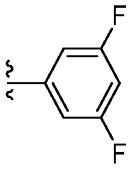
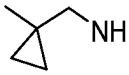
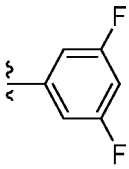
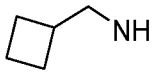
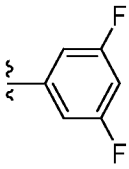
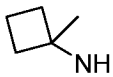
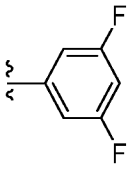
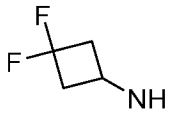
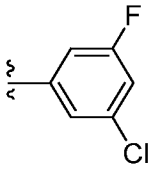
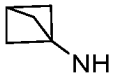
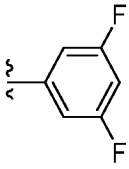
<u>Таблица 1:</u>

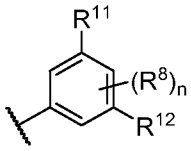
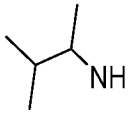
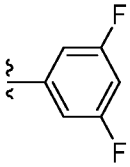
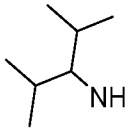
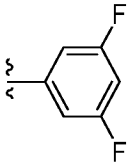
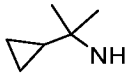
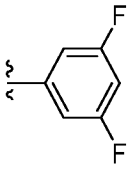
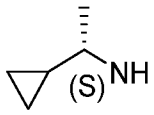
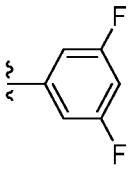
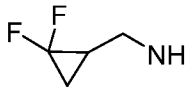
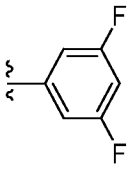
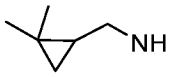
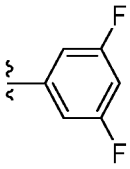
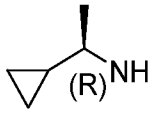
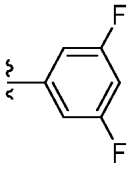
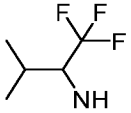
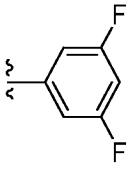


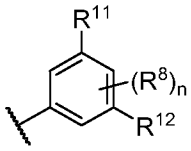
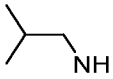
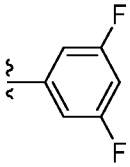
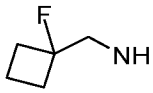
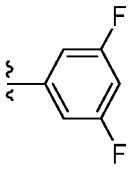
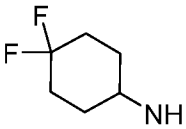
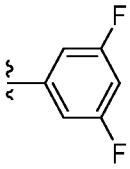
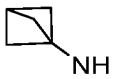
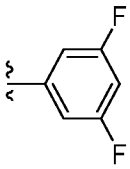
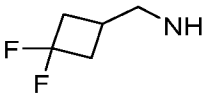
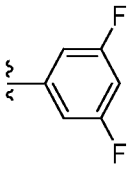
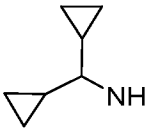
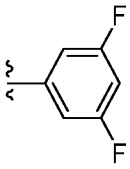
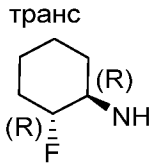
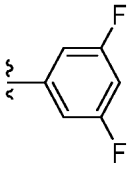
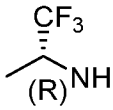
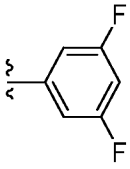
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-1		H	H		H
1-3		H	H		H
1-4		H	CH_3		H
1-7		H	H		H
1-8		H	H		H
1-9		H	H		H
1-10		H	CH_3		H
1-11		H	CH_3		H
1-12		H	CH_3		H

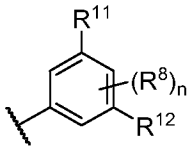
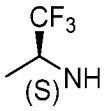
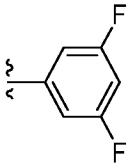
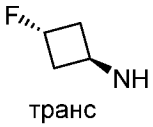
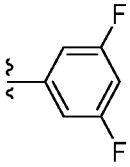
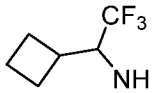
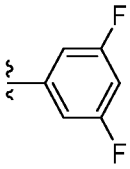
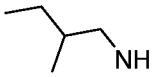
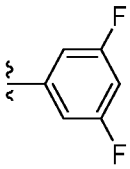
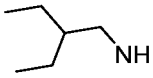
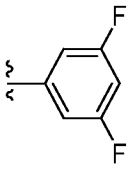
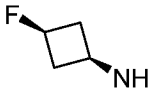
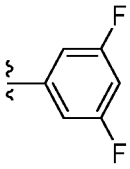
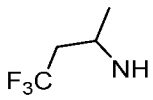
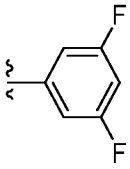
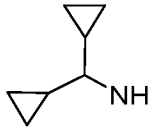
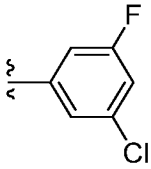
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-13		H	CH_3		H
1-14		H	CH_3		H
1-15		H	CH_3		H
1-16		H	CH_3		H
1-17		H	CH_3		H
1-18		H	CH_3		H
1-19		H	CH_3		H
1-20		H	CH_3		H

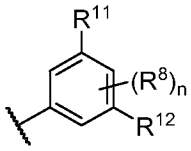
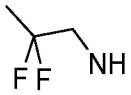
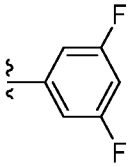
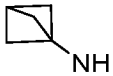
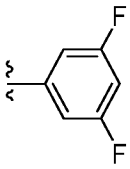
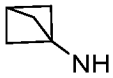
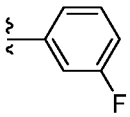
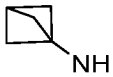
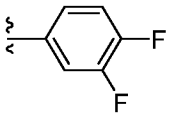
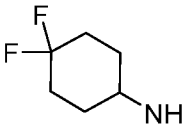
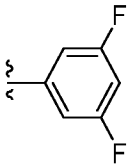
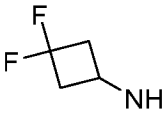
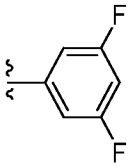
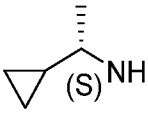
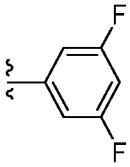
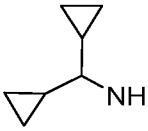
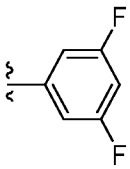
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-21		H	CH_3		H
1-22		H	CH_3		H
1-23		H	CH_3		H
1-24		H	CH_3		H
1-25		H	CH_3		H
1-26		H	CH_3		H
1-27		H	CH_3		H
1-28		H	CH_3		H

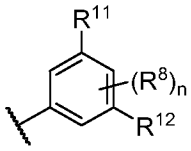
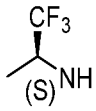
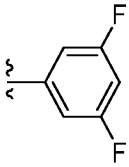
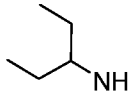
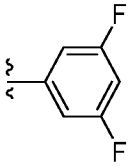
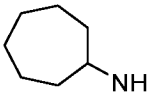
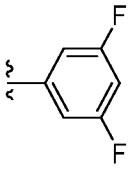
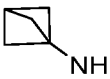
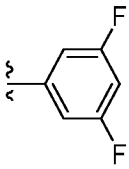
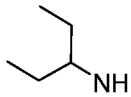
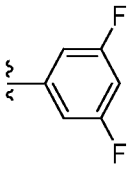
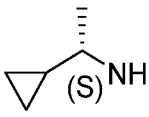
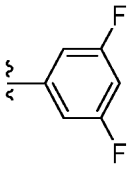
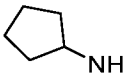
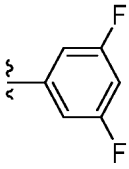
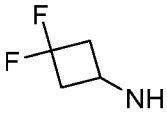
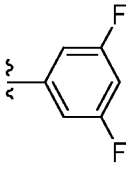
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-29		H	CH_3		H
1-30		H	CH_3		H
1-31		H	CH_3		H
1-32		H	CH_3		H
1-33		H	CH_3		H
1-34		H	CH_3		H
1-35		H	CH_3		H
1-37		F	H		H

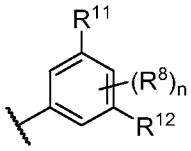
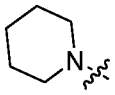
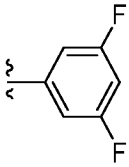
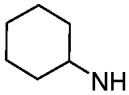
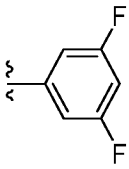
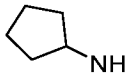
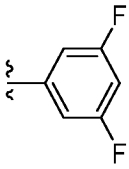
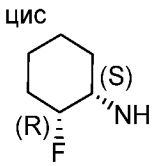
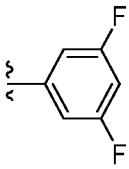
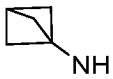
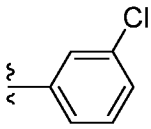
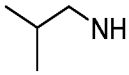
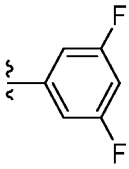
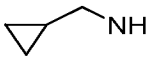
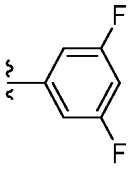
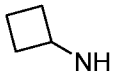
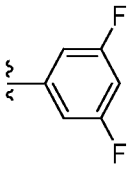
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-38		H	CH_3		H
1-39		H	CH_3		H
1-40		H	CH_3		H
1-41		H	CH_3		H
1-42		H	CH_3		H
1-43		H	CH_3		H
1-44		H	CH_3		H
1-45		H	CH_3		H

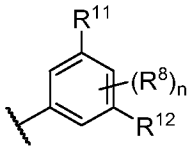
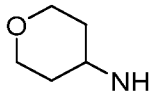
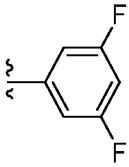
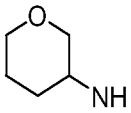
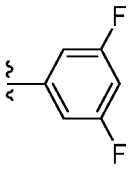
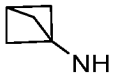
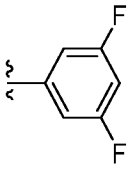
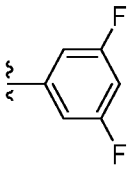
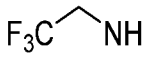
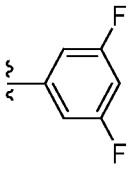
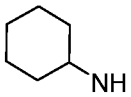
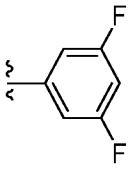
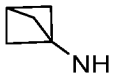
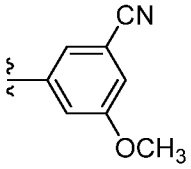
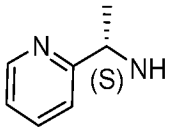
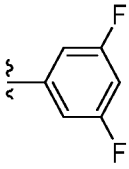
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-46		H	CH_3		H
1-47		H	CH_3		H
1-48		H	CH_3		CN
1-49		H	CH_3		CN
1-50		H	CH_3		H
1-51		H	CH_3		H
1-52		H	CH_3		H
1-53		H	CH_3		H

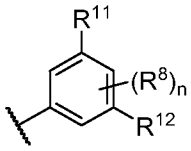
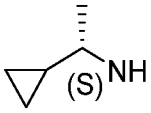
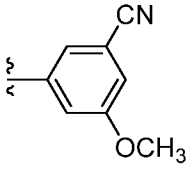
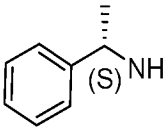
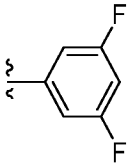
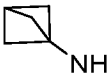
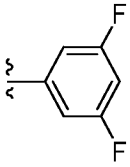
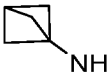
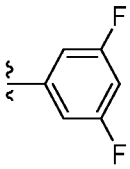
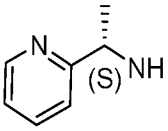
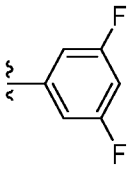
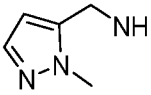
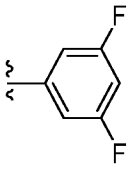
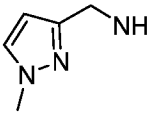
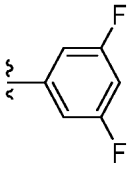
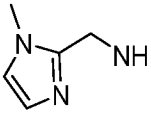
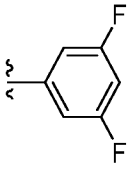
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-54		H	CH_3		H
1-55	 транс	H	CH_3		H
1-56		H	CH_3		H
1-57		H	CH_3		H
1-58		H	CH_3		H
1-59	 цис	H	CH_3		H
1-60		H	CH_3		H
1-61		H	H		H

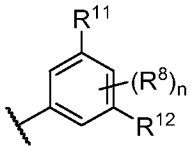
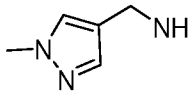
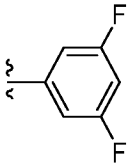
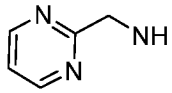
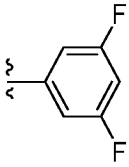
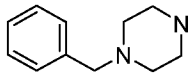
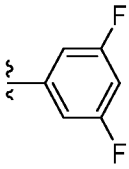
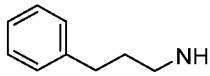
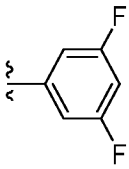
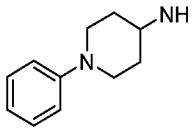
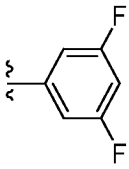
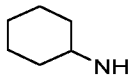
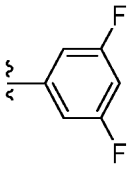
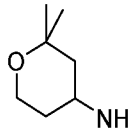
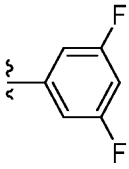
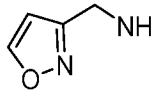
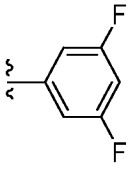
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-62		H	CH_3		H
1-64		H	H		CN
1-65		H	H		CN
1-66		H	H		CN
1-67		H	H		CN
1-68		H	H		CN
1-69		H	H		CN
1-70		H	H		CN

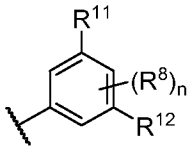
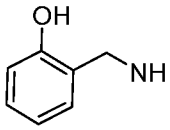
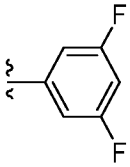
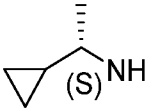
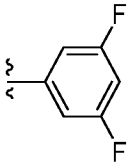
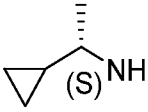
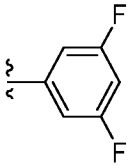
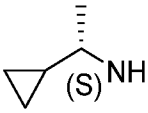
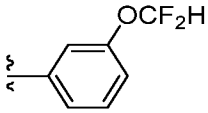
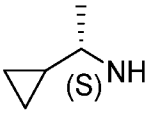
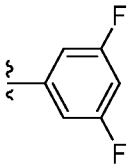
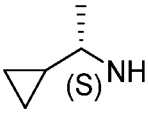
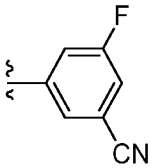
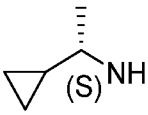
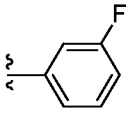
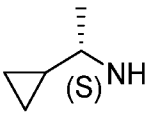
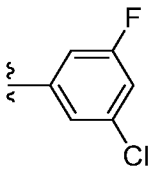
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-71		H	H		CN
1-72		H	H		CN
1-73		H	H		CN
1-74		H	CH_3		CH_3
1-76		H	CH_3		CN
1-77		H	CH_3		CN
1-78		H	CH_3		CN
1-79		H	CH_3		CN

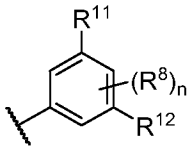
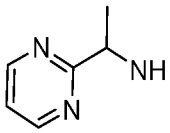
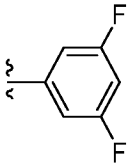
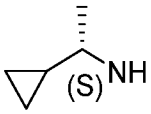
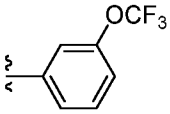
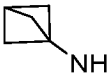
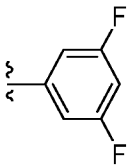
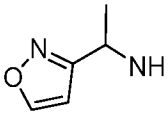
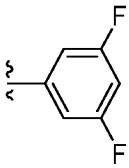
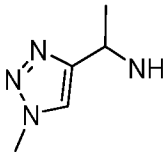
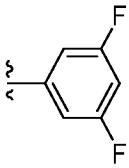
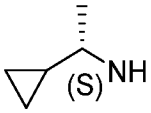
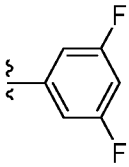
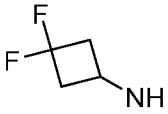
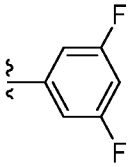
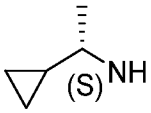
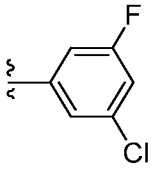
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-80		H	H		CN
1-81		H	H		CN
1-82		H	H		CN
1-83		H	CH_3		H
1-84		H	H		CN
1-85		H	CH_3		CN
1-86		H	CH_3		CN
1-87		H	CH_3		CN

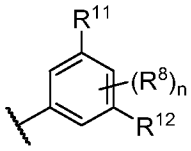
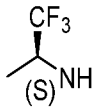
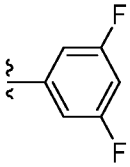
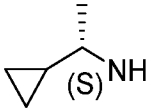
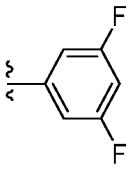
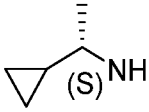
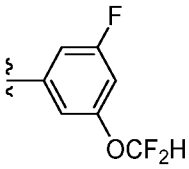
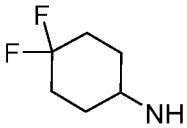
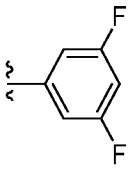
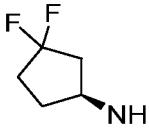
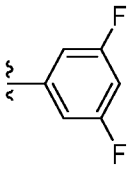
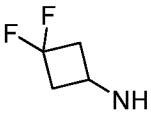
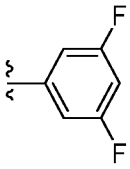
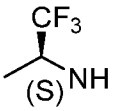
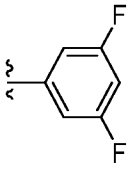
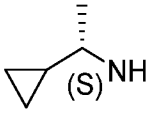
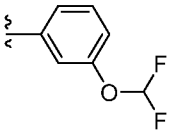
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-88		H	CH_3		CN
1-89		H	CH_3		CN
1-90		H	H		CN
1-91		H	CH_3		CN
1-92		H	CH_3		CN
1-93		H	CH_3		CN
1-94		H	CH_3		H
1-95		H	H		CN

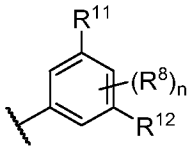
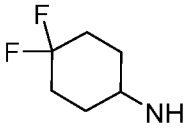
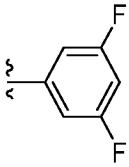
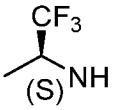
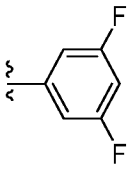
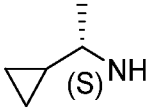
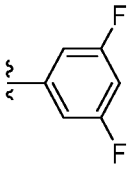
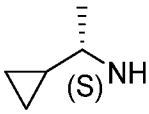
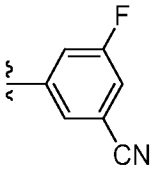
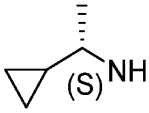
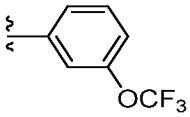
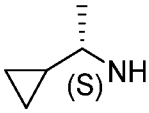
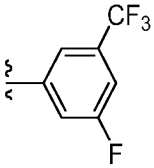
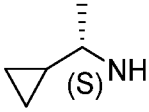
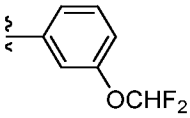
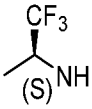
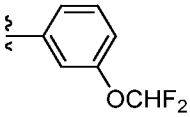
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-96		H	CH_3		H
1-97		H	H		CN
1-98		H	CH_2OH		CN
1-101		F	H		CN
1-103		H	CH_3		CN
1-104		H	CH_3		CN
1-105		H	CH_3		CN
1-106		H	CH_3		CN

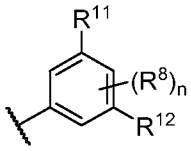
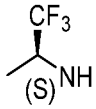
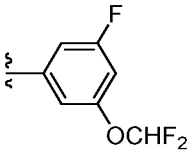
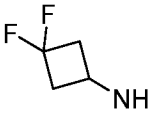
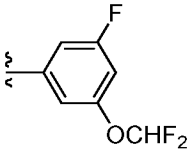
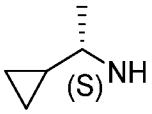
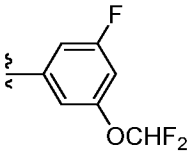
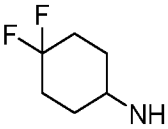
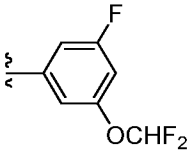
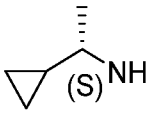
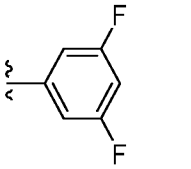
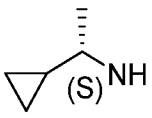
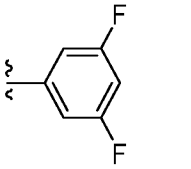
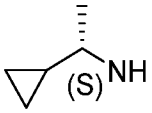
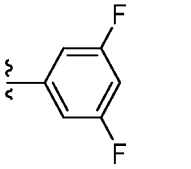
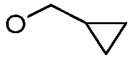
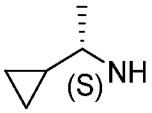
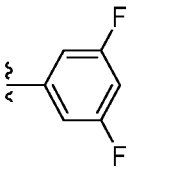
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-107		H	CH_3		CN
1-108		H	CH_3		CN
1-109		H	CH_3		CN
1-110		H	CH_3		CN
1-111		H	CH_3		CN
1-112		H	CH_3		H
1-113		H	CH_3		CN
1-114		H	CH_3		CN

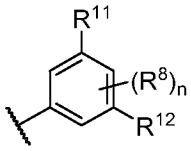
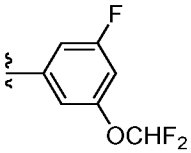
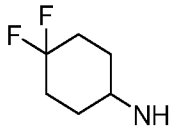
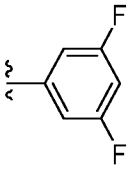
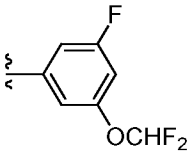
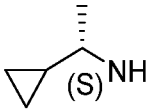
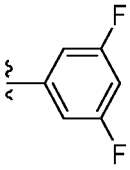
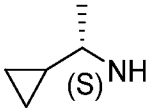
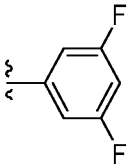
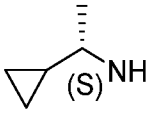
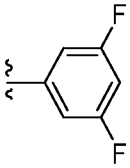
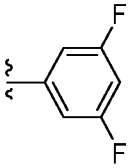
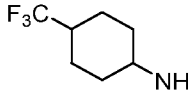
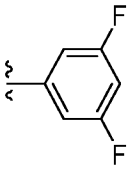
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-115		H	CH_3		CN
1-116		H	CH_2OMe		CN
1-118		H	CH_2CHF_2		CN
1-120		H	CH_3		CN
1-122		H	CH_3		CH_3
1-123		H	CH_3		CH_3
1-124		H	CH_3		CH_3
1-125		H	CH_3		CH_3

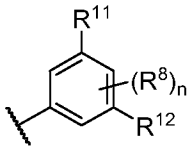
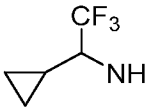
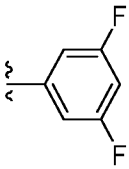
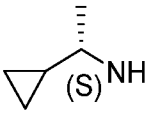
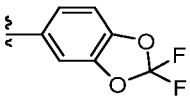
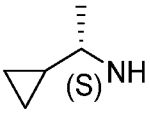
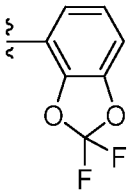
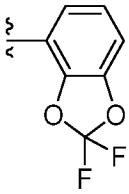
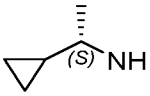
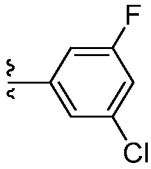
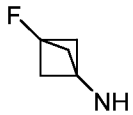
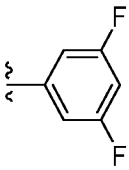
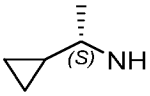
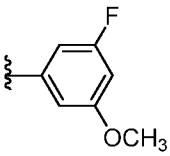
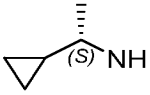
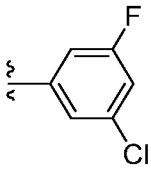
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-126		H	CH_3		CN
1-127		H	CH_3		CN
1-130		H	CH_3		OCH_3
1-132		H	CH_3		CN
1-133		H	CH_3		CN
1-135		F	H		CN
1-137		H	CH_3		OCH_3
1-138		F	H		CN

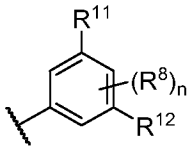
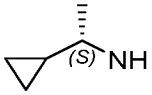
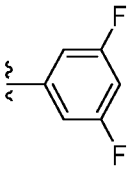
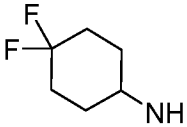
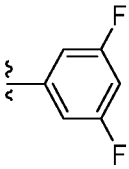
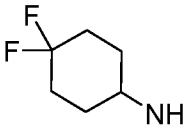
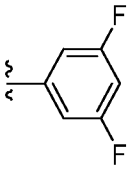
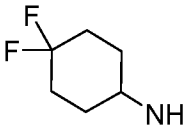
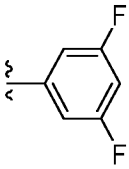
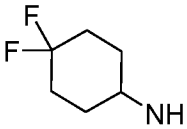
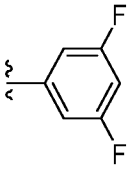
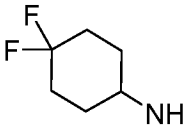
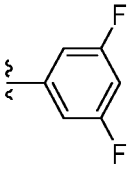
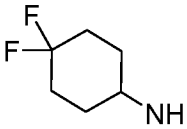
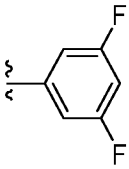
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-140		H	CH_3		OCH_3
1-141		H	CH_3		OCH_3
1-143		H	CH_3		H
1-144		H	CH_3		OCH_3
1-145		H	CH_3		OCH_3
1-146		H	CH_3		CH_3
1-147		H	CH_3		CH_3
1-149		H	CH_3		H

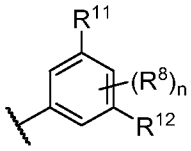
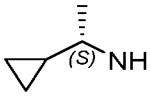
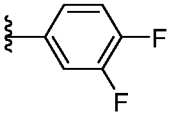
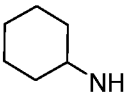
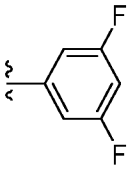
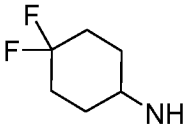
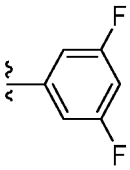
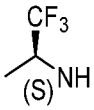
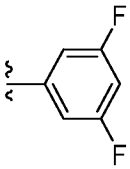
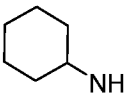
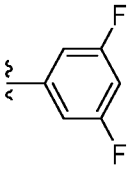
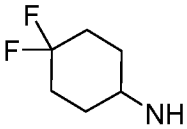
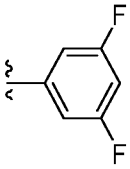
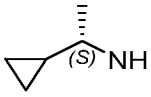
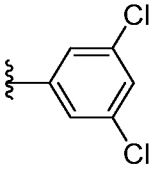
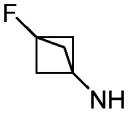
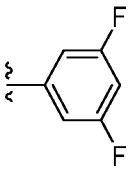
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-150		H	H		OCH_3
1-151		H	H		OCH_3
1-152		H	H		OCH_3
1-153		H	CH_3		OCH_3
1-154		H	CH_3		OCH_3
1-164		H	CH_3		OCH_3
1-165		H	CH_3		OCH_3
1-168		H	CH_3		CN

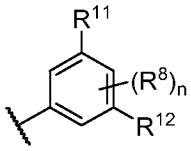
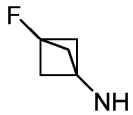
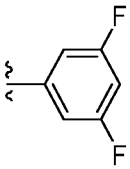
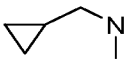
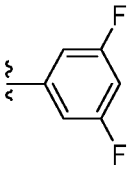
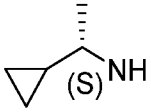
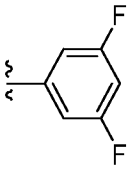
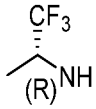
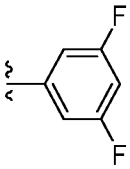
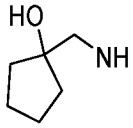
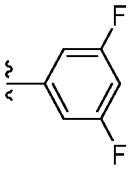
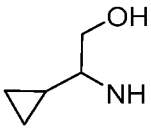
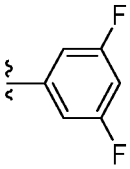
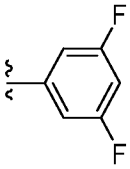
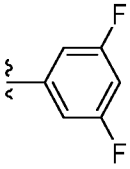
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-171		H	CH_3		CH_3
1-172		H	CH_3		CH_3
1-173		H	CH_3		CH_3
1-174		H	CH_3		CH_3
1-176		H	CH_3		OCH_2CH_3
1-177		H	CH_3		OCH_2CHF_2
1-178		H	CH_3		
1-179		H	CH_3		$OCH_2CH_2OCH_3$

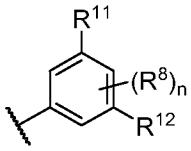
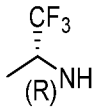
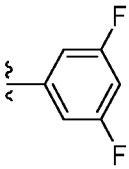
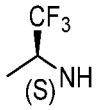
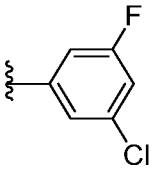
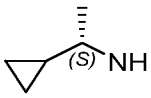
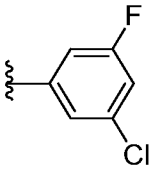
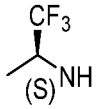
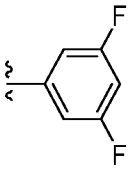
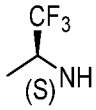
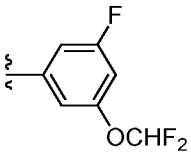
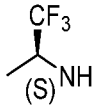
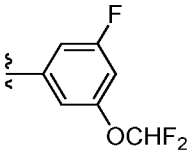
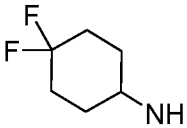
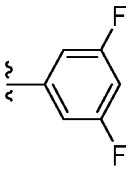
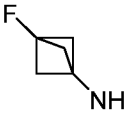
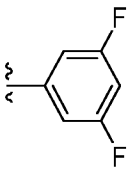
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-180		H	CH_3		CN
1-181		H	CH_3		CH_3
1-188		H	CH_3		OCH_3
1-189		H	CH_3		CF_3
1-190		H	CH_3		OCH_2CF_3
1-191		H	CH_3		
1-192		H	CH_3		CN
1-193		H	H		OCH_3

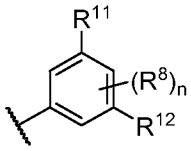
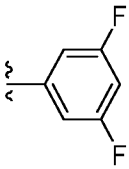
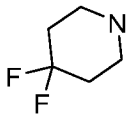
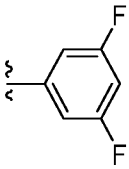
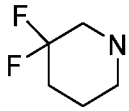
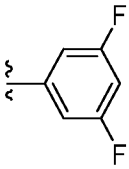
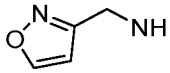
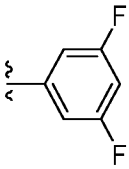
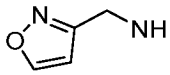
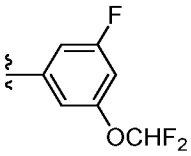
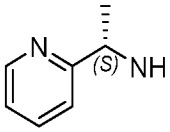
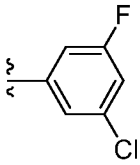
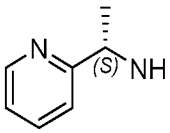
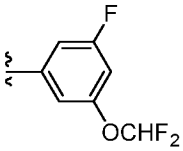
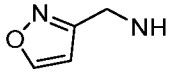
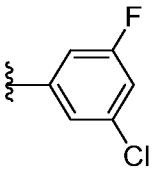
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-194		H	H		OCH_3
1-175		H	CH_3		H
1-163		H	CH_3		H
1-184		H	CH_3		OCH_3
1-195		H	CH_3		CF_3
1-196		H	H		OCH_3
1-197		H	CH_3		CF_3
1-198		H	H		CF_3

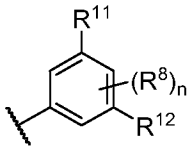
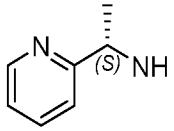
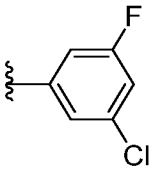
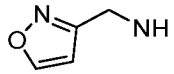
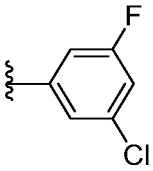
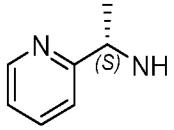
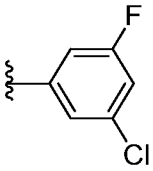
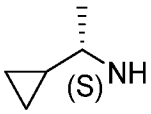
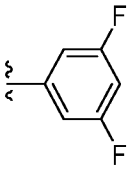
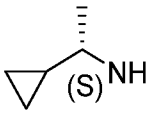
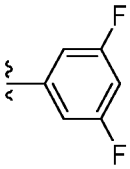
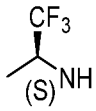
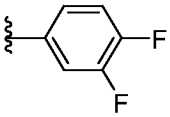
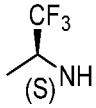
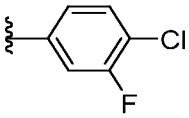
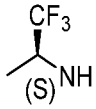
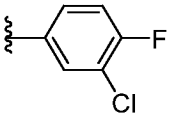
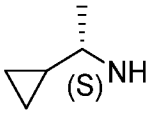
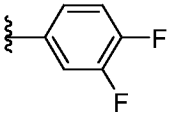
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-199		H	H		CF_3
1-200		H	H		OCH_2COOEt
1-201		H	H		OCH_2CH_2COOEt
1-202		H	H		$OCH_2CH_2CH_2COOEt$
1-203		H	H		OCH_2COOH
1-204		H	H		OCH_2CH_2COOH
1-205		H	H		$OCH_2CH_2CH_2COOH$

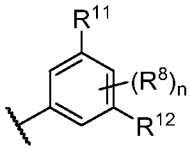
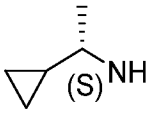
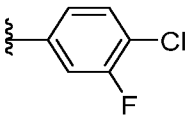
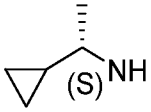
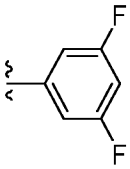
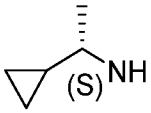
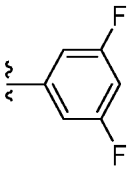
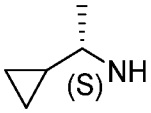
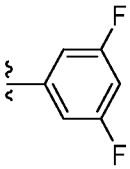
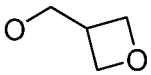
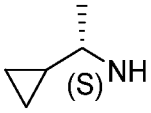
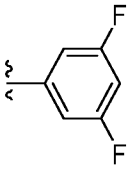
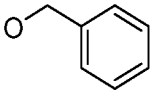
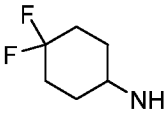
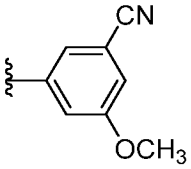
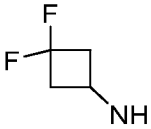
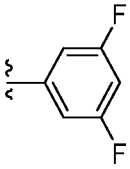
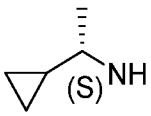
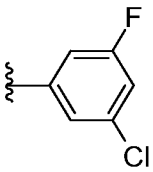
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-209		H	CH_3		CF_3
1-210		H	CH_3		CF_3
1-211		H	CH_3		CF_3
1-212		H	H		CF_3
1-213		H	H		CF_3
1-214		H	H		CF_3
1-215		H	H		CF_3
1-216		H	H		CF_3

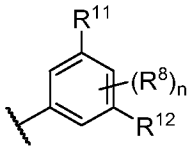
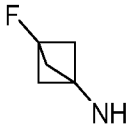
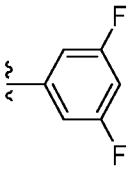
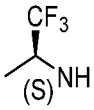
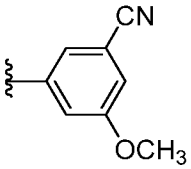
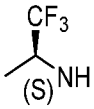
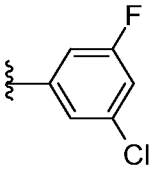
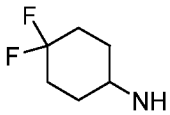
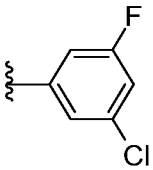
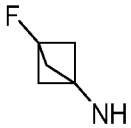
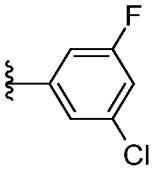
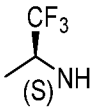
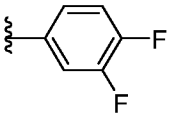
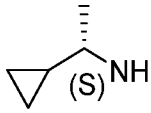
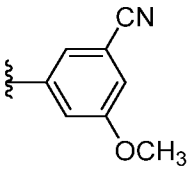
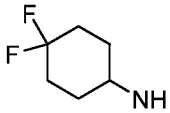
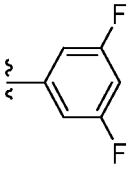
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-217		H	CH_3		CF_3
1-218		H	CH_3		CN
1-219		H	CH_3		CN
1-222		H	CH_3		CN
1-223		H	CH_3		CH_3
1-224		H	CH_3		CH_3
1-225		H	H		CN
1-226		H	H		CN

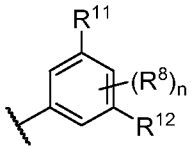
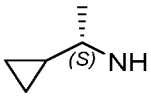
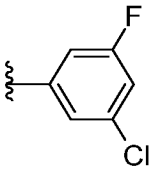
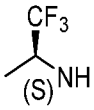
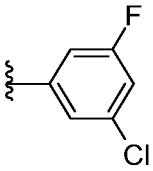
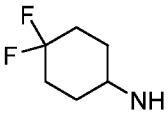
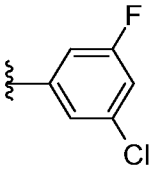
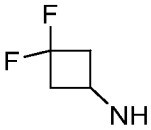
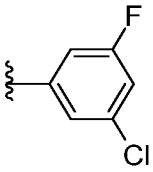
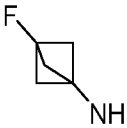
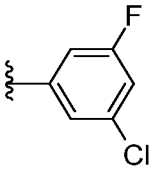
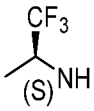
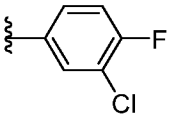
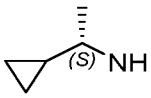
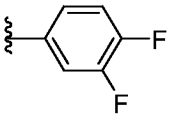
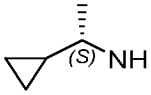
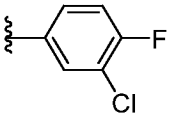
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-227		H	H		CN
1-228		H	CH_3		OCH_3
1-229		H	CH_3		OCH_3
1-230		H	H		CH_3
1-231		H	H		CH_3
1-232		H	H		CH_3
1-233		H	H		CH_3
1-234		H	CH_3		CN

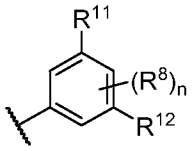
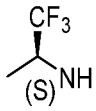
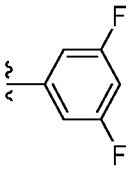
№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-235		H	H		OCH_3
1-236		H	H		OCH_3
1-237		H	H		OCH_3
1-238		H	CH_3		OCH_3
1-239		H	CH_3		OCH_3
1-240		H	CH_3		OCH_3
1-241		H	CH_3		OCH_3
1-242		H	CH_3		CH_3

№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-243		H	CH_3		CH_3
1-244		H	CH_3		CN
1-245		H	CH_3		CN
1-246		H	CH_3		OCH_2CH_2OH
1-247		H	CH_3		OCH_2COOH
1-259		H	CH_3		OCH_3
1-260		H	CH_3		OCH_3
1-261		H	CH_3		OCH_3
1-262		H	CH_3		OCH_3

№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-263		H	CH_3		OCH_3
1-264		H	CH_3		OCH_2CH_2 COOH
1-265		H	CH_3		OCH2CH 2CH2CO OH
1-266		H	CH_3		
1-267		H	CH_3		
1-268		H	CH_3		CH_3
1-269		H	CH_3		CH_3
1-272		H	H		CH_3

№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-273		H	CH_3		OCH_3
1-275		H	CH_3		CH_3
1-276		H	H		CH_3
1-277		H	H		CH_3
1-278		H	H		CH_3
1-279		H	CH_3		CH_3
1-280		H	CH_3		CH_3
1-281		H	CH_3		

№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-282		H	H		OCH_3
1-283		H	H		OCH_3
1-284		H	H		OCH_3
1-285		H	H		OCH_3
1-286		H	H		OCH_3
1-287		H	CH_3		CH_3
1-288		H	CH_3		CH_3
1-289		H	CH_3		CH_3

№ соед.	R^6R^7N	R^4	R^3		R^c
1-290		H	CH_3		

[00177] Соединения в таблице 1 называются:

1-1: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-3: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-4: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-4-фторфенил)-N-(2-фторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-7: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-циклогексилпиридин-3-карбоксамид;

1-8: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-9: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-бензил-5-(3-цианофенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-10: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-карбоксамид;

1-11: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-диметилциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-12: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-13: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-14: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-15: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-[1-(трифторметил)циклопентил]пиридин-3-карбоксамид;

1-16: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-17: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-18: N-(адамантан-2-ил)-4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-19: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-этилциклобутил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-20: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,4,5-трифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-21: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-22: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3,3-диметилциклобутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-23: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-24: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропилэтил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-25: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-26: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-27: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-28: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамид;

1-29: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-трет-бутил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-30: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-31: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-32: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метилциклопропил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-33: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклобутилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-34: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1-

метилциклобутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-35: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-37: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-38: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-39: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,4-диметилпентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-40: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-41: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-42: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-43: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2,2-диметилциклопропил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-44: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-45: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-46: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-метилпропил)пиридин-3-карбоксамид;

1-47: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-фторциклобутил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-48: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-49: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-50: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-51: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-52: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[транс-2-фторциклогексил]пиридин-3-карбоксамид;

1-53: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-54: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-55: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(транс-3-фторциклобутил]пиридин-3-карбоксамид;

1-56: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклобутил-2,2,2-трифторэтил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-57: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-метилбутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-58: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-этилбутил)пиридин-3-карбоксамид;

1-59: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[цис-3-фторциклобутил]пиридин-3-карбоксамид;

1-60: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-61: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(дициклопропилметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-62: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2-дифторпропил)пиридин-3-карбоксамид;

1-64: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-65: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3-фторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-66: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-67: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-68: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-69: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-70: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(дициклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-71: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-

трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-72: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-73: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогептил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-74: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-76: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-77: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-78: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклопентил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-79: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-80: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрил;

1-81: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-82: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклопентил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-83: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[цис-2-фторциклогексил]пиридин-3-карбоксамид;

1-84: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-хлорфенил)-6-цианопиридин-3-карбоксамид;

1-85: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-метилпропил)пиридин-3-карбоксамид;

1-86: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(циклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-87: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклобутил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-88: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(оксан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-89: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(оксан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-90: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-цианопиридин-3-карбоксамид;

1-91: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-92: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамид;

1-93: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-94: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-циано-5-метоксифенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-95: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-96: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамид;

1-97: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиридин-3-карбоксамид;

1-98: 4-[(3S)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-101: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-103: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-104: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-105: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-106: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-107: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-108: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-109: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбонитрил;

1-110: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3-

фенилпропил)пиридин-3-карбоксамид;

1-111: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1-фенилпиперидин-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-112: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-113: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2-диметилоксан-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-114: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-115: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-116: 4-[(3R)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-118: 4-[(3S)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-120: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамид;

1-122: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-123: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-124: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3-фторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-125: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-126: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(пиримидин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-127: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамид;

1-130: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-132: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-133: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-135: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-137: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-138: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамид;

1-140: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-141: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-143: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]пиридин-3-карбоксамид;

1-144: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-145: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-3,3-дифторциклопентил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-146: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-147: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-149: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамид;

1-150: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-151: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-152: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-153: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-154: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метокси-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамид;

1-163: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-164: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-

фтор-5-(трифторметил)фенил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-165: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-168: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-171: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-172: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-173: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-174: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-175: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-176: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-этоксипиридин-3-карбоксамид;

1-177: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(2,2-дифторэтокси)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-178: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(циклопропилметокси)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-179: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-карбоксамид;

1-180: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-181: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-184: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-188: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-189: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-190: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамид;

1-191: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропокси-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-192: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-193: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[4-(трифторметил)циклогексил]пиридин-3-карбоксамид;

1-194: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-195: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-196: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-197: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-198: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-199: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-200: этил-2-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)ацетат;

1-201: этил-3-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропаноат;

1-202: этил-4-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутаноат;

1-203: 2-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)уксусная кислота

1-204: 3-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропановая кислота;

1-205: 4-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутановая кислота;

1-209: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-210: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-

дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-211: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-212: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-213: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-214: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-215: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-216: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-217: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

1-218: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(циклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)-N-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-219: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-222: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-223: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-гидроксициклопентил)метил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-224: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-225: 4-(3-аминопирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-226: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-227: 4-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-228: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-229: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-230: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-231: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-232: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-233: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-234: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}пиридин-3-карбоксамид;

1-235: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-2-метокси-5-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

1-236: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-2-метоксипиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

1-237: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-2-метоксипиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

1-238: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-239: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-240: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-241: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-242: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-243: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-244: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид;

1-245: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид;

1-246: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбоксамид;

1-247: 2-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-

циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)уксусная кислота;

1-259: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-260: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-хлор-3-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-261: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-262: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-263: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-хлор-3-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-264: 3-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропановая кислота;

1-265: 4-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутановая кислота;

1-266: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-[(оксетан-3-ил)метокси]пиридин-3-карбоксамид;

1-267: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-(бензилокси)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-268: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-269: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-272: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-273: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-275: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-276: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-277: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-278: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-{3-

фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-279: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-280: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-281: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-282: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-283: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-284: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-285: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-286: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамид;

1-287: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

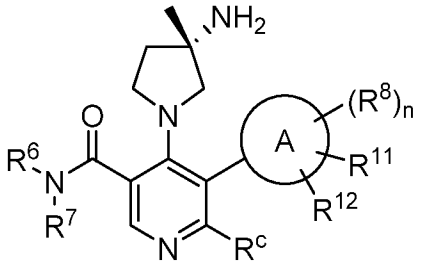
1-288: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

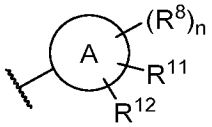
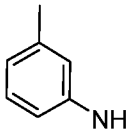
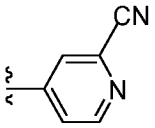
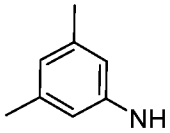
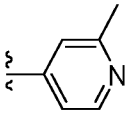
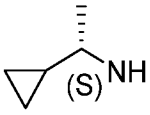
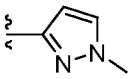
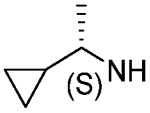
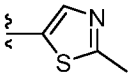
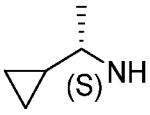
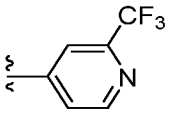
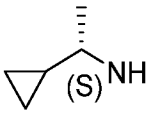
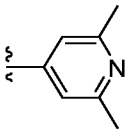
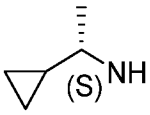
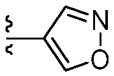
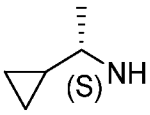
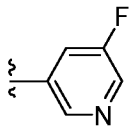
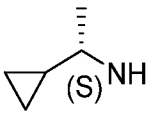
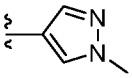
1-289: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

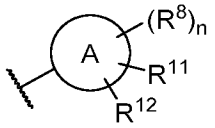
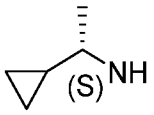
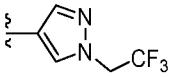
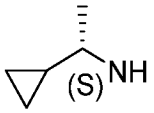
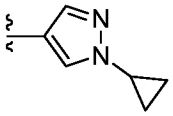
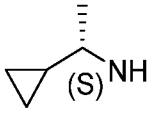
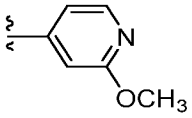
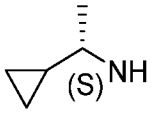
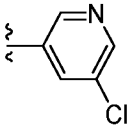
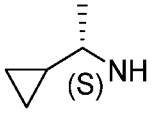
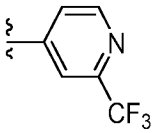
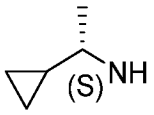
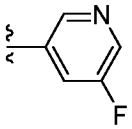
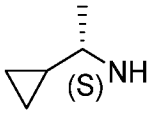
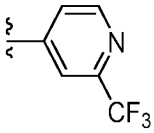
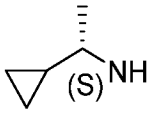
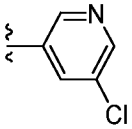
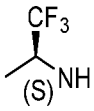
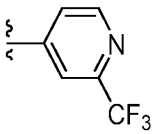
1-290: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид.

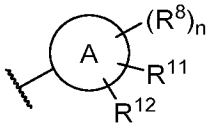
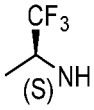
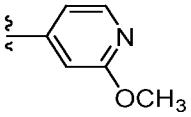
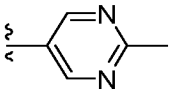
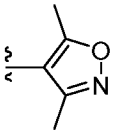
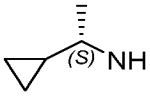
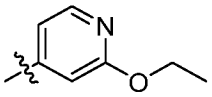
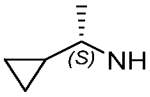
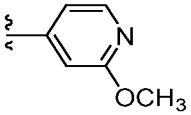
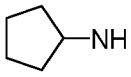
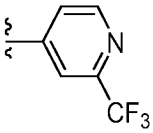
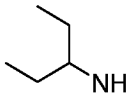
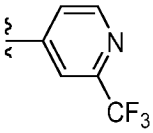
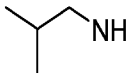
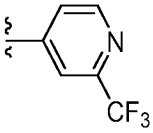
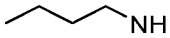
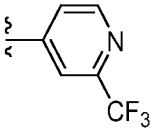
[00178] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 1.

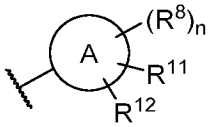
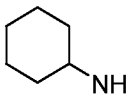
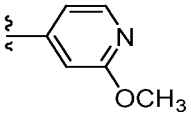
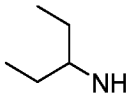
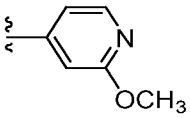
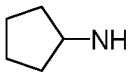
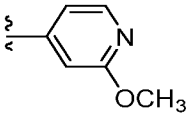
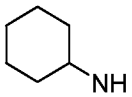
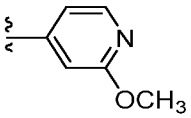
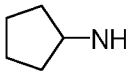
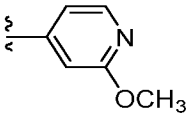
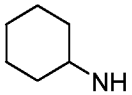
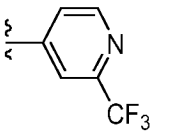
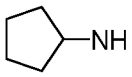
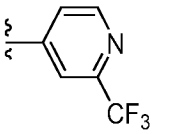
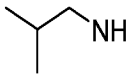
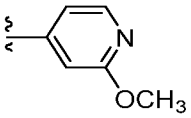
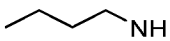
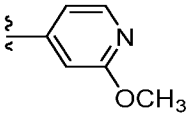
<u>Таблица 2:</u>



№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-5			H
1-6			H
1-121			CN
1-128			CN
1-129			CN
1-131			H
1-134			CN
1-142			H
1-148			CH_3

№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-155			CH_3
1-156			CH_3
1-157			CH_3
1-158			CH_3
1-159			CH_3
1-160			CH_3
1-166			OCH_3
1-167			OCH_3
1-169			CN

№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-170			CN
1-185			OCH_3
1-187			OCH_3
1-206			CF_3
1-208			CF_3
1-248			CN
1-249			CN
1-250			CN
1-251			CN

№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-252			CN
1-253			CN
1-254			CN
1-255			CH_3
1-256			CH_3
1-257			CH_3
1-258			CH_3
1-270			CN
1-271			CN

[00179] Соединения в таблице 2 называются:

1-5: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2'-циано-N-(3-метилфенил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-6: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,5-диметилфенил)-2'-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-121: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-128: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-129: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-131: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2',6'-диметил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-134: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-142: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-148: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-155: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метил-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-156: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

1-157: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-158: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5'-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-159: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-160: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5'-фтор-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-166: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-167: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5'-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-169: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-(трифторметил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-170: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-[(2S)-1,1,1-

трифторпропан-2-ил]-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-185: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-187: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

1-206: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-этокси-2-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-208: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-метокси-2-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-248: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклопентил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-249: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-(пентан-3-ил)-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-250: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-(2-метилпропил)-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-251: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-бутил-2-циано-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-252: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклогексил-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-253: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-(пентан-3-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-254: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклопентил-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-255: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-256: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-257: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

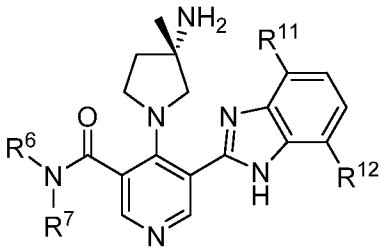
1-258: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

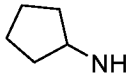
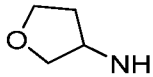
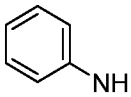
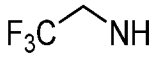
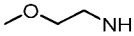
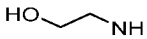
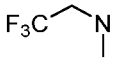
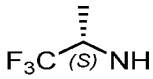
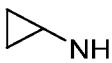
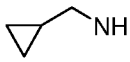
1-270: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-(2-метилпропил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид.

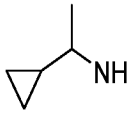
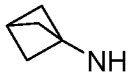
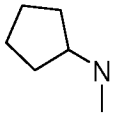
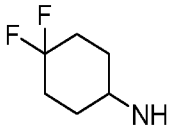
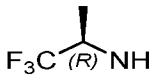
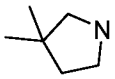
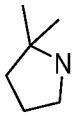
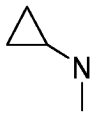
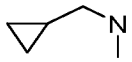
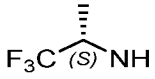
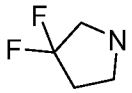
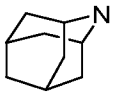
[00180] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано

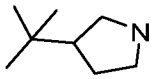
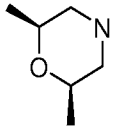
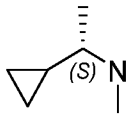
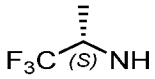
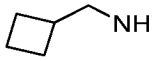
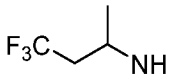
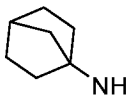
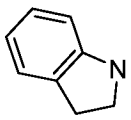
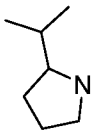
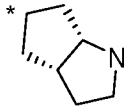
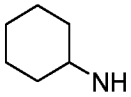
в таблице 2.

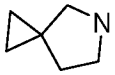
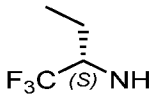
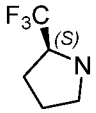
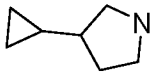
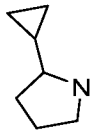
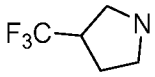
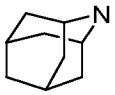
Таблица 3:



№ соед.	R^6R^7N	R^{11}	R^{12}
2-1		CH_3	H
2-2		CH_3	H
2-3		CH_3	H
2-4		CH_3	H
2-5		CH_3	H
2-6		CH_3	H
2-7		CH_3	H
2-8		CH_3	H
2-9		CH_3	H
2-10		CH_3	H
2-11		CH_3	H
2-12		CH_3	H
2-13		CH_3	H

№ соед.	R^6R^7N	R^{11}	R^{12}
2-14		CH_3	H
2-15		CH_3	H
2-16		CH_3	H
2-17		CH_3	H
2-18		CH_3	H
2-19		CH_3	H
2-20		CH_3	H
2-21		CH_3	H
2-22		CH_3	H
2-23		CH_3	H
2-24		F	H
2-25		CH_3	H
2-26		CH_3	H

№ соед.	R^6R^7N	R^{11}	R^{12}
2-27		CH_3	H
2-28		CH_3	H
2-29		CH_3	F
2-30		CH_3	F
2-31		CH_3	H
2-32		CH_3	H
2-33		CH_3	H
2-34		CH_3	H
2-35		CH_3	H
2-36		CH_3	H
2-37	 цис	CH_3	H
2-38		CH_3	H

№ соед.	R^6R^7N	R^{11}	R^{12}
2-39		CH_3	H
2-40		CH_3	H
2-41		CH_3	H
2-42		CH_3	H
2-43		CH_3	H
2-44		CH_3	H
2-45		Cl	H

*рацемическое

[00181] Соединения в таблице 3 называются:

2-1: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-этил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-2: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(пирролидин-1-карбонил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

2-3: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-этил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-4: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-5: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(оксолан-3-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-6: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-фенилпиридин-3-карбоксамид;

2-7: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамид;

2-8: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-метоксиэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-9: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-10: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамид;

2-11: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

2-12: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-13: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-14: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-15: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-16: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-17: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-18: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

2-19: (3S)-1-[3-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-20: (3S)-1-[3-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-21: (3S)-1-[3-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-22: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-23: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-24: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

2-25: (3S)-1-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-

бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-26: (3S)-1-(3-{2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амин;

2-27: (3S)-1-[3-(3-трет-бутилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-28: (3S)-1-{3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил}-3-метилпирролидин-3-амин;

2-29: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-30: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(7-фтор-4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

2-31: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклобутилметил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-32: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-33: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-34: (3S)-1-[3-(2,3-дигидро-1H-индол-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

2-35: (3S)-1-(3-{2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амин;

2-36: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[2-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

2-37: (3S)-1-{3-[(3aR)-октагидроциклопента[b]пиррол-1-карбонил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил}-3-метилпирролидин-3-амин;

2-38: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-39: (3S)-1-(3-{5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амин;

2-40: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

2-41: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

2-42: (3S)-1-[3-(3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

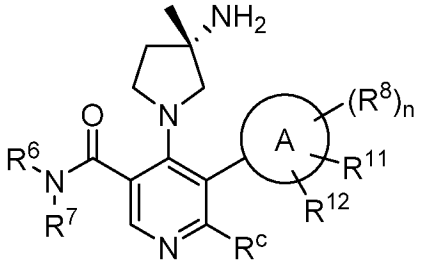
2-43: (3S)-1-[3-(2-циклопропилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амин;

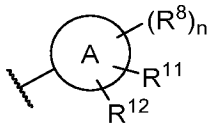
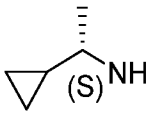
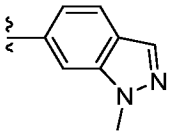
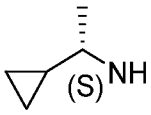
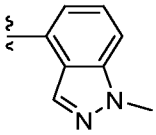
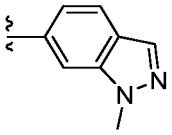
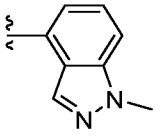
2-44: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[3-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амин;

2-45: (3S)-1-(3-{2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-карбонил}-5-(7-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амин.

[00182] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 3.

Таблица 4:



№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-161			H
1-162			H
1-182			OCH_3
1-183			OCH_3

№ соед.	R^6R^7N		R^c
1-186			OCH_3

[00183] Соединения в таблице 4 называются:

1-161: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-индазол-6-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-162: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-индазол-4-ил)пиридин-3-карбоксамид;

1-182: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

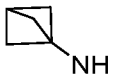
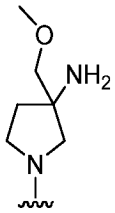
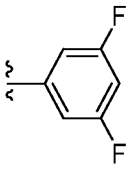
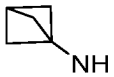
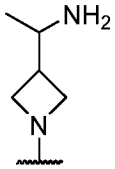
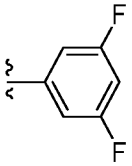
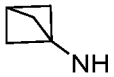
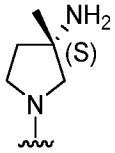
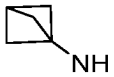
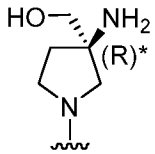
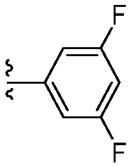
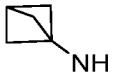
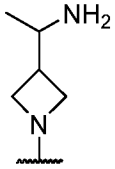
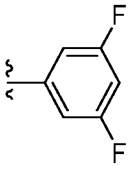
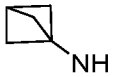
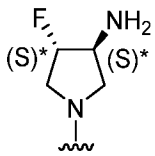
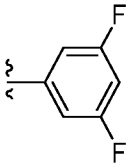
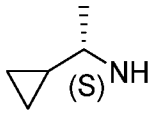
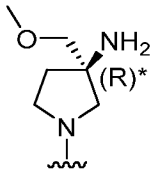
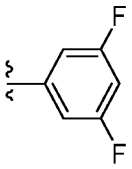
1-183: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид;

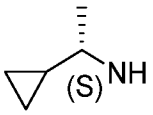
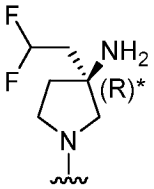
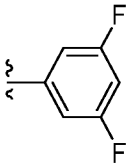
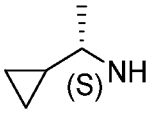
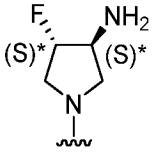
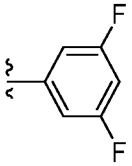
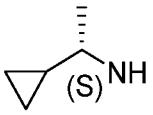
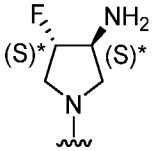
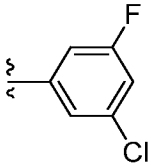
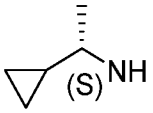
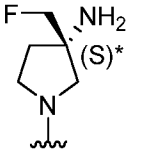
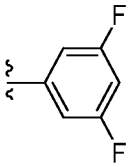
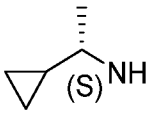
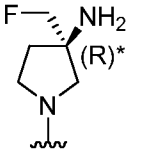
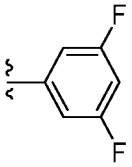
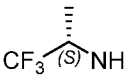
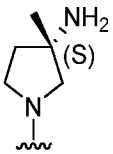
1-186: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид.

[00184] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 4.

Таблица 5:

№ соед.	R^6R^7N	R^e	R^d	R^c
1-2				H

№ соед.	R^6R^7N	R^e	R^d	R^c
1-36				H
1-63				H
1-75			H	CN
1-99				CN
1-100				CN
1-102				CN
1-117				CN

№ соед.	R^6R^7N	R^e	R^d	R^c
1-119				CN
1-136				CN
1-139				CN
1-220				CN
1-221				CN
1-274			Br	OCH_3

*абсолютная стереохимия не установлена

[00185] Соединения в таблице 5 называются:

1-2: 4-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-36: 4-[3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-63: 4-[3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-75: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-цианопиридин-3-карбоксамид;

1-99: 4-[(3R)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-100: 4-[3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-102: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-117: 4-[(3S)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-119: 4-[(3R)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-136: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-139: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамид;

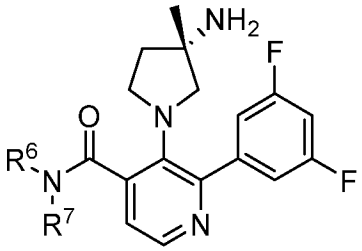
1-220: 4-[(3S)-3-амино-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

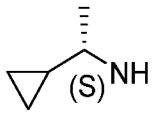
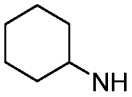
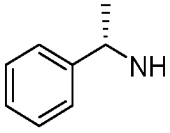
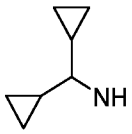
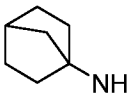
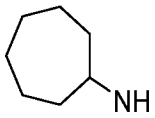
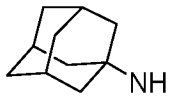
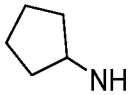
1-221: 4-[(3R)-3-амино-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид;

1-274: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-бром-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид.

[00186] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 5.

<u>Таблица 6:</u>



№ соед.	R^6R^7N
3-1	
3-2	
3-3	
3-4	
3-5	
3-6	
3-7	
3-8	

[00187] Соединения в таблице 6 называются:

3-1: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

3-2: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

3-3: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиридин-4-карбоксамид;

3-4: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

3-5: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

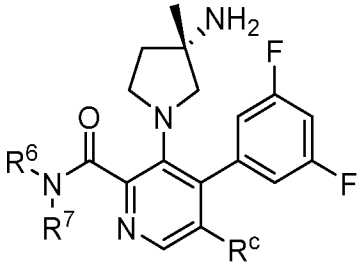
3-6: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогептил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

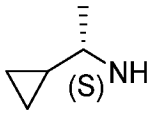
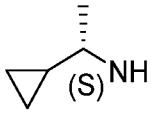
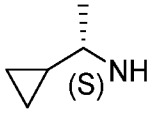
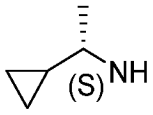
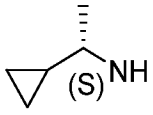
3-7: N-(адамантан-1-ил)-3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид;

3-8: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид.

[00188] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 6.

Таблица 7:



№ соед.	R^6R^7N	R^c
4-1		Cl
4-2		CH_3
4-3		CN
4-4		$COOCH_3$
4-5		$CONH_2$

[00189] Соединения в таблице 7 называются:

4-1: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид;

4-2: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-карбоксамид;

4-3: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид;

4-4: метил-5-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксилат;

4-5: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2,5-дикарбоксамид.

[00190] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в таблице 7.

[00191] Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты таких соединений, которые характеризуются тем же типом активности, включены в объем настоящего раскрытия. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы представленных в настоящем изобретении соединений также рассматриваются как раскрытые в настоящем изобретении.

[00192] Используемый в настоящем описании «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не убирает биологическую активность или свойства соединения, и является относительно нетоксичным, т. е., вещество вводили субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без взаимодействия неподходящим способом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[00193] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически эффективного средства, что состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или согласно альтернативным вариантам осуществления анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors,

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли типично являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудке и желудочном соке, чем неионные виды, и, таким образом, применимы в виде твердых лекарственных форм. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в одной или другой части желудочно-кишечного тракта, и этой способностью можно управлять как одним аспектом режимов длительного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны может быть отрегулировано.

[00194] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с кислотой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) (т. е., форма свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя без ограничения 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроевую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиновую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (- L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; масляную кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую

кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; виннокаменную кислоту (+ L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (*пара*) и ундеценовую кислоту.

[00195] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) получали в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

[00196] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с основанием. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) является кислотным и реагирует с основанием. В таких случаях кислотный протон соединения формулы (I) заменен ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем изобретении соединения взаимодействуют с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, меглюмин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем изобретении соединения образуют соли с аминокислотами, таким как без ограничения аргинин, лизин и т. п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают в себя кислотный протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представленные в настоящем изобретении соединения получали в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглюминовой соли, N-метилглюкаминовой соли или аммонийной соли.

[00197] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя продукты присоединения растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сольваты содержат или стехиометрические или не стехиометрические количества растворителя, и они образованы в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений в целях удобства получали или образовывали в течение описанных в настоящем изобретении способов. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

[00198] Описанные в настоящем изобретении способы и составы включают в себя применение *N*-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, характеризующихся структурой формулы (I), а также активных метаболитов таких соединений, обладающих одним типом активности.

[00199] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления участки на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений формулы (I) чувствительны к различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в органические радикалы будет сокращать, минимизировать или устранять такой метаболический путь. Согласно конкретным вариантам осуществления соответствующим заместителем для сокращения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

[00200] В соответствии с другим вариантом осуществления описанные в настоящем изобретении соединения помечены изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[00201] Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно меченые соединения, которые являются идентичными соединениям, изложенным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем изобретении, но при этом один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P и ^{33}P. Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении изотопно меченые соединения, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, применимы при анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Согласно одному аспекту замещение изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, полученные в результате большей устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, такие как, например, повышенный *in vivo* период полураспада или пониженная дозировка.

[00202] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) обладают одним или более стереоцентрами и каждый стереоцентр существует

независимо в любой из R или S конфигурации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) существует в R конфигурации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) существует в S конфигурации. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереоизомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Представленные в настоящем изобретении соединения и способы включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, противоположные (E) и с одной стороны (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

[00203] Отдельные стереоизомеры получали, при необходимости, способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров при помощи хиральных хроматографических колонок или разделением диастереомеров при помощи или не хиральных или хиральных хроматографических колонок или кристаллизацией и перекристаллизацией в соответствующем растворителе или в смеси растворителей. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые отдельные энантиомеры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепление отдельных энантиомеров проводят с применением ковалентных диастереоизомерных производных соединений, описанных в настоящем изобретении. В соответствии с другим вариантом осуществления разделяют методами разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров проводили методом хроматографии или путем образования диастереоизомерных солей и разделением методом перекристаллизации или хроматографии или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, «Enantiomers, Racemates and Resolutions», John Wiley and Sons, Inc., 1981. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стереоизомеры получали стереоселективным синтезом.

[00204] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают в виде пролекарств. Термин «пролекарство» относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Термин «пролекарство» относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Они, например, являются биологически доступными путем перорального введения, тогда как исходные лекарственные средства нет. В качестве дополнения или альтернативы, пролекарство также обладает улучшенной

растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дизайн пролекарства усиливает эффективную растворимость в воде. Неограничивающим примером пролекарства является соединение, описываемое в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарства»), но затем оно метаболическим путем гидролизуется с обеспечением активного объекта. Следующим примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, при этом пептид метаболизируется с выявлением активного фрагмента. Согласно определенным вариантам осуществления при *in vivo* введении пролекарство химическим путем превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. Согласно определенным вариантам осуществления пролекарство ферментативно метаболизируется в одной или более стадиях или в одном или более процессах в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

[00205] Пролекарства соединений, описываемых в настоящем документе, включают в себя без ограничения сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, сложные эфиры фосфорной кислоты и сложные эфиры серной кислоты. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al*., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. «Design and Application of Prodrugs» в A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гидроксильную группу в соединениях, раскрываемых в настоящем документе, используют для образования пролекарства, при этом гидроксильная группа включается в сложный ацилоксиалкиловый эфир, сложный алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, сложный ариловый эфир, сложный эфир фосфорной кислоты, сложный эфир сахаров, простой эфир и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гидроксильная группа в соединениях, раскрываемых в настоящем документе, является пролекарством, при этом гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с обеспечением карбоновокислотной группы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбоксильную группу используют для обеспечения сложного эфира или амида (т. е., пролекарства), что затем

метаболизируется *in vivo* с обеспечением карбоновокислотной группы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают в виде пролекарств сложного алкилового эфира.

[00206] Пролекарственные формы описываемых в настоящем документе соединений, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с обеспечением соединения формулы (I), как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описываемых в настоящем документе соединений являются пролекарством для другого производного или активного соединения.

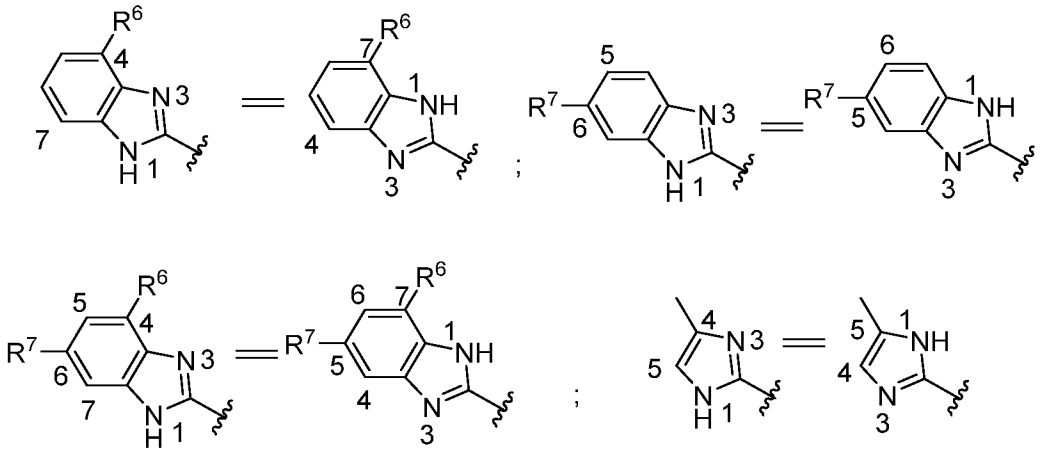
[00207] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления любая из гидроксильной(ых) группы(групп), аминогруппы(групп) и/или группы(групп) карбоновой кислоты функционализирована(ы) подходящим способом с получением пролекарственного фрагмента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пролекарственный фрагмент описан выше.

[00208] В соответствии со вспомогательными или дополнительными вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, метаболизируются при введении в организм при необходимости продуцирования метаболита, который затем используется для получения необходимого эффекта, в том числе необходимого терапевтического эффекта.

[00209] Термин «метаболит» соединения, раскрываемого в настоящем документе, означает производное данного соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Используемый в настоящем документе термин «метаболизируемый» относится к сумме процессов (в том числе без ограничения реакций гидролиза и реакций, катализируемых ферментами), при которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут обеспечивать определенные структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, тогда как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализирует перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрываемых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений реципиенту и анализа образцов ткани от реципиента, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками *in vitro* и анализа полученных в результате соединений.

[00210] В некоторых случаях гетероциклические кольца могут существовать в

таутомерных формах. В таких ситуациях является понятным, что структуры указанных соединений проиллюстрированы или названы в одной таутомерной форме, но могут быть проиллюстрированными или названными в альтернативной таутомерной форме. Альтернативные таутомерные формы явно включены в настоящее раскрытие, такие как, например, структуры, проиллюстрированные ниже. Например, бензимидазолы или имидазолы могут существовать в следующих таутомерных формах:



Синтез соединений

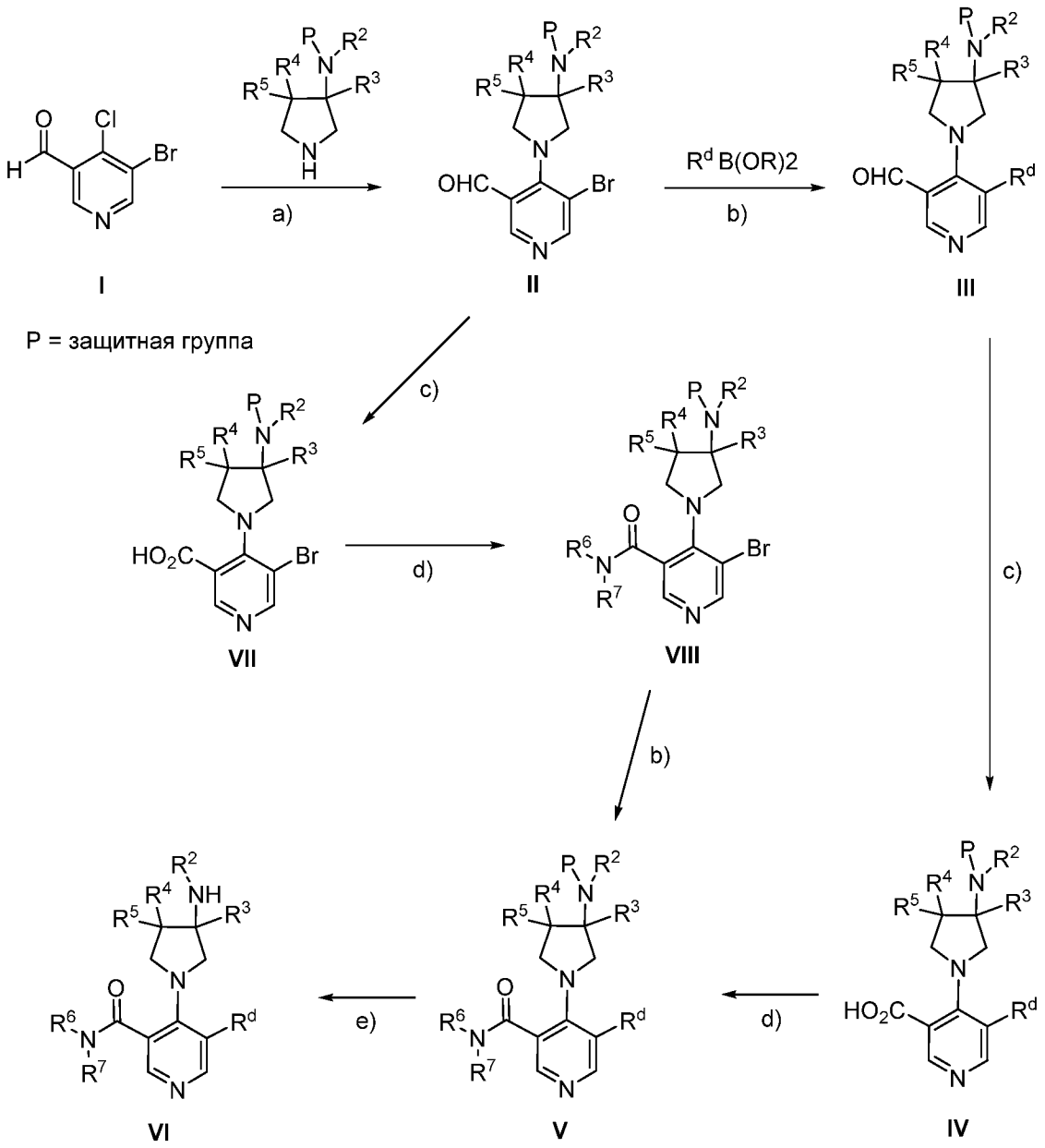
[00211] Описанные в настоящем изобретении соединения формулы (I) синтезировали с применением стандартных методик синтеза или с применением способов, известных в области техники, в комбинации с описанными в настоящем изобретении способами.

[00212] Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектрометрии, ЯМР, HPLC.

[00213] Соединения получали с использованием стандартных методик органической химии, таких, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы описанные в настоящем изобретении альтернативные реакционные условия для превращений синтеза, такие как вариации растворителя, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций.

[00214] В соответствии с некоторыми вариантами описанные в настоящем изобретении соединения получали, как изложено на **схеме A.**

Схема A:



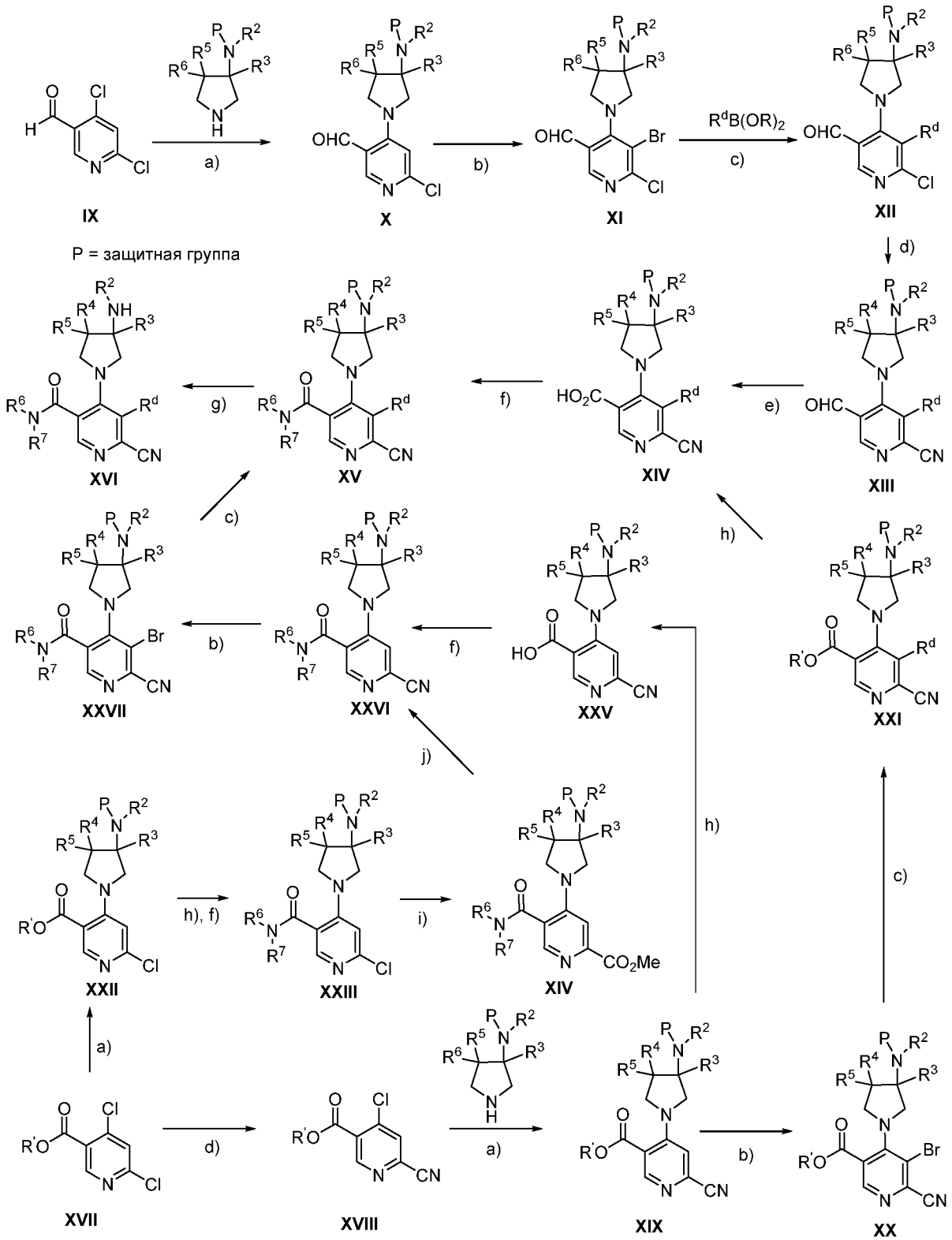
a) DIPEA, THF; b) Pd катализатор, основание; c) $NaClO_2$, NaH_2PO_4, 2-метилбут-2-ен, т-BuOH/вода; d) HATU,
DIPEA, R^6R^7NH, DMF; e) снятие защитных групп;

[00215] При нуклеофильном замещении соединения **I** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **II**, которое впоследствии превращали в промежуточное соединение **III** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, с бороновой кислотой ($R^dB(OH)_2$) или ее сложным эфиром или органотрифторборатом (R^dBF_3K). Альдегид **III** обрабатывали окислительными реагентами, такими как $NaClO_2$, с образованием соответствующей кислоты **IV**, которую соединяли с аминами с получением амидного промежуточного соединения **V** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU или 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (реагент Госеза). В качестве альтернативы, альдегид **II** обрабатывали окислительными реагентами, такими как $NaClO_2$, с образованием кислоты

VII, которая может взаимодействовать с аминами с получением амидного промежуточного соединения **VIII** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU. Такое соединение подвергали металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, с образованием соединения **V**. Удалением защитной группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **VI**.

[00216] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме B.**

Схема B:



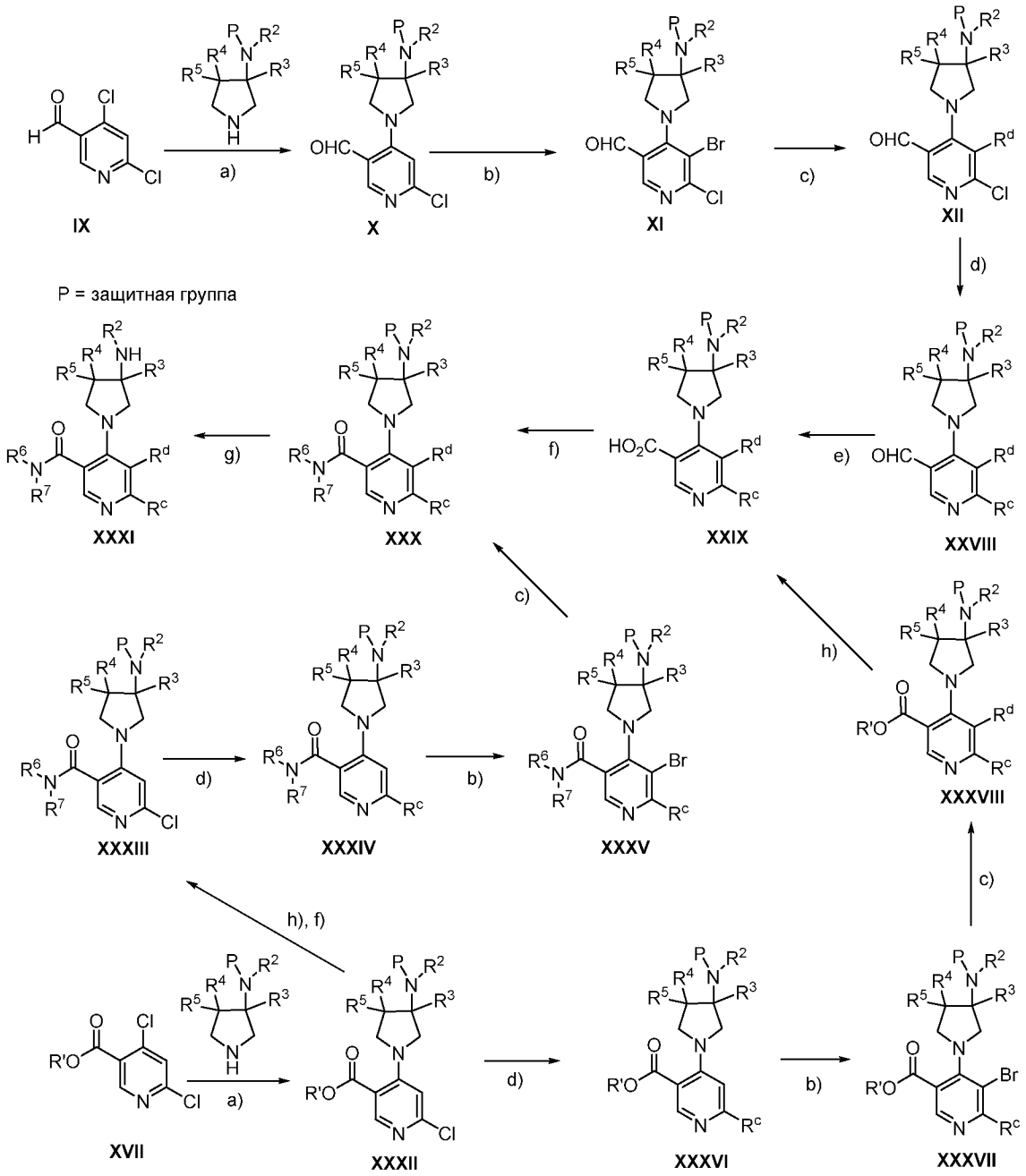
a) TEA, MeCN; b) 1-бромпирролидин-2,5-дион, HOAc; c) бороновая кислота/сложный эфир, Pd; d) $Zn(CN)_2$, Pd; e) $NaClO_2$, NaH_2PO_4, 2-метилбут-2-ен, т-BuOH/вода; f) реагент сочетания, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; g) снятие защитных групп; h) LiOH, MeOH/вода; i) Pd, CO, MeOH; j) (1) NH_3, MeOH; (2) TFAA

[00217] При нуклеофильном замещении соединения **IX** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **X**, которое галогенировали с получением соединения **XI.** Впоследствии, соединение **XI** превращали в промежуточное соединение **XII** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура с бороновой кислотой ($R^dB(OH)_2$) или ее сложным эфиром или

органотрифторборатом (R^dBF_3K). Соединение **XII** превращали в нитрил **XIII** с применением металлоорганической реакции цианирования, который обрабатывали окислительными реагентами, такими как $NaClO_2$, с образованием кислоты **XIV.** Такое соединение может взаимодействовать с аминами с получением амида **XV** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU. В качестве альтернативы, 4,6-дихлорникотинат **XVII** превращали в нитрил **XVIII** путем металлоорганической реакции цианирования, который подвергали нуклеофильному замещению аминопирролидином с защитными группами с получением промежуточного соединения **XIX**. Впоследствии, такое соединение обрабатывали реагентами галогенирования, такими как NBS или 1-бромпирролидин-2,5-дион, с получением соединения **XX**. Промежуточное соединение **XX** превращали в соединение **XXI** с применением металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, которое гидролизовали до кислоты **XIV** в присутствии основания. Промежуточное соединение **XIX** также может быть превращено в кислоту **XXV**, которую оставляли взаимодействовать с аминами с образованием амида **XXVI**. Последующим галогенированием, а затем путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, получали промежуточное соединение **XV**. Промежуточное соединение **XXVI** также синтезировали с применением другого способа. При нуклеофильном замещении соединения **XVII** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **XXII**, которое гидролизовали при основных условиях с последующим сочетанием с соответствующими аминами с получением амидов **XXIII**. Такое соединение подвергали металлоорганическим условиям карбонилирования, и полученный сложный эфир **XIV** превращали в соответствующие амиды, которые могут быть легко дегидратированы до нитрила **XXVI**. Удалением защитной группы промежуточного соединения **XV** с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **XVI**.

[00218] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме C.**

Схема C:



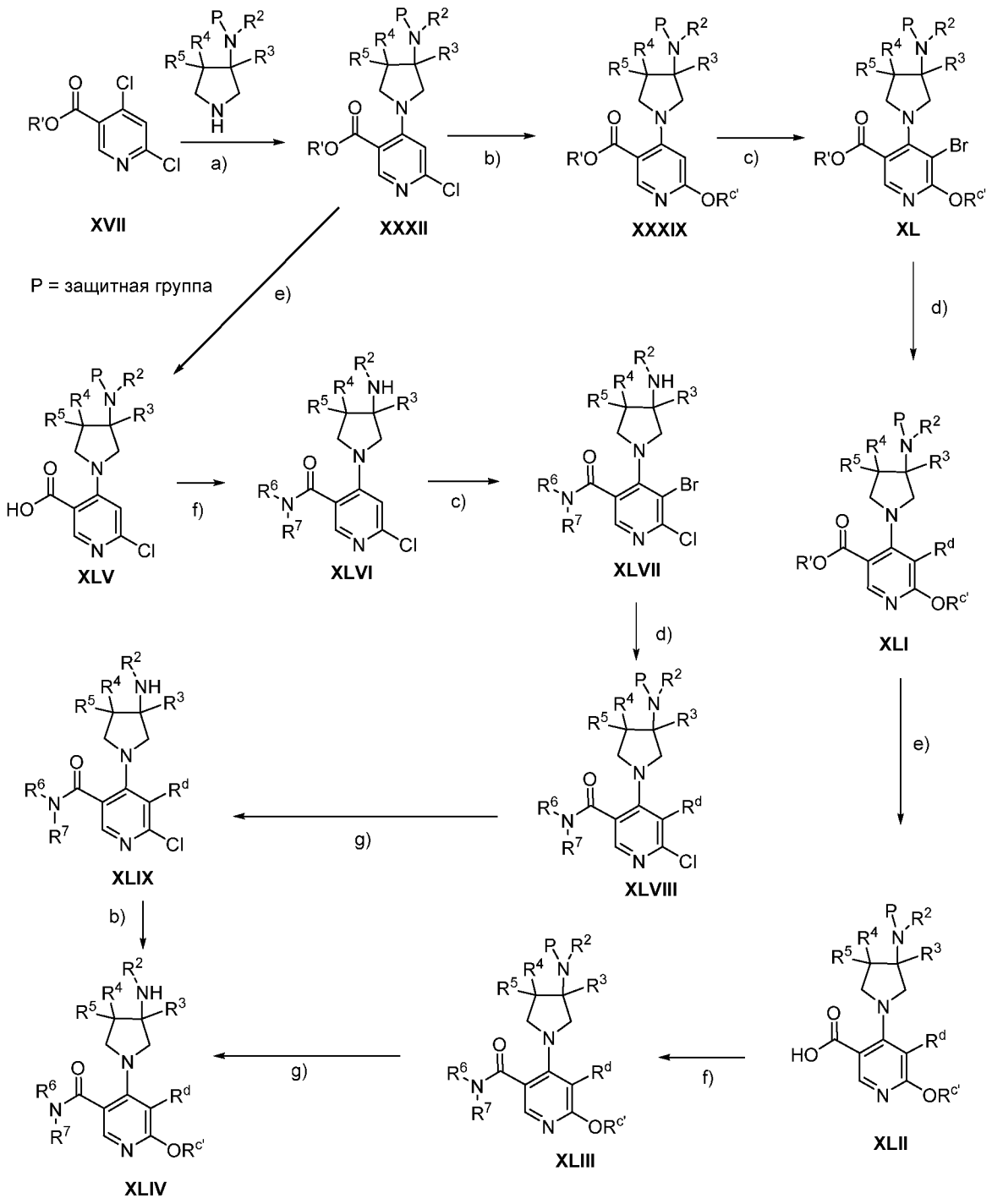
a) TEA, MeCN; b) 1-бромпирролидин-2,5-дион, HOAc; c) $R^dB(OR)_2$ или R^dBF_3K, Pd; d) $Zn(CN)_2$, Pd; e) $NaClO_2$, NaH_2PO_4, 2-метилбут-2-ен, т-BuOH/вода; f) реагент сочетания, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; g) снятие защитных групп; h) LiOH, MeOH/вода;

[00219] При нуклеофильном замещении соединения **IX** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **X**, которое бромировали с получением промежуточного соединения **XI.** Впоследствии, соединение **XI** превращали в промежуточное соединение **XII** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, которое подвергали другой металлоорганической реакции сочетания для введения группы R^c с получением соединения **XXVIII**. Такое соединение обрабатывали окислительными реагентами, такими как $NaClO_2$, с образованием кислоты **XXIX**, которая может взаимодействовать с аминами с получением амида **XXX** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU или реагент Госеза. В качестве

альтернативы, при нуклеофильном замещении 4,6-дихлорникотината **XVII** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **XXXII**, которое гидролизовали при основных условиях с последующим сочетанием с аминами с получением амидов **XXXIII**. Такое соединение превращали в промежуточное соединение **XXXIV** путем металлоорганической реакции сочетания для введения группы R^c. Галогенирование промежуточного соединения **XXXIV** приводило к образованию промежуточного соединения **XXXV**, которое может быть превращено в соединение **XXX** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура. В качестве альтернативы, 4,6-дихлорникотинат **XVII** превращали в соединение **XXXII**, затем превращали в соединение **XXXVI** путем металлоорганической реакции сочетания с последующим галогенированием с получением соединения **XXVII**. Такое соединение превращали в промежуточное соединение **XXXVIII** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, которое гидролизовали с получением кислоты **XXIX** при основных условиях. Удалением защитной группы промежуточного соединения **XXX** с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **XXXI**.

[00220] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме D.**

Схема D:



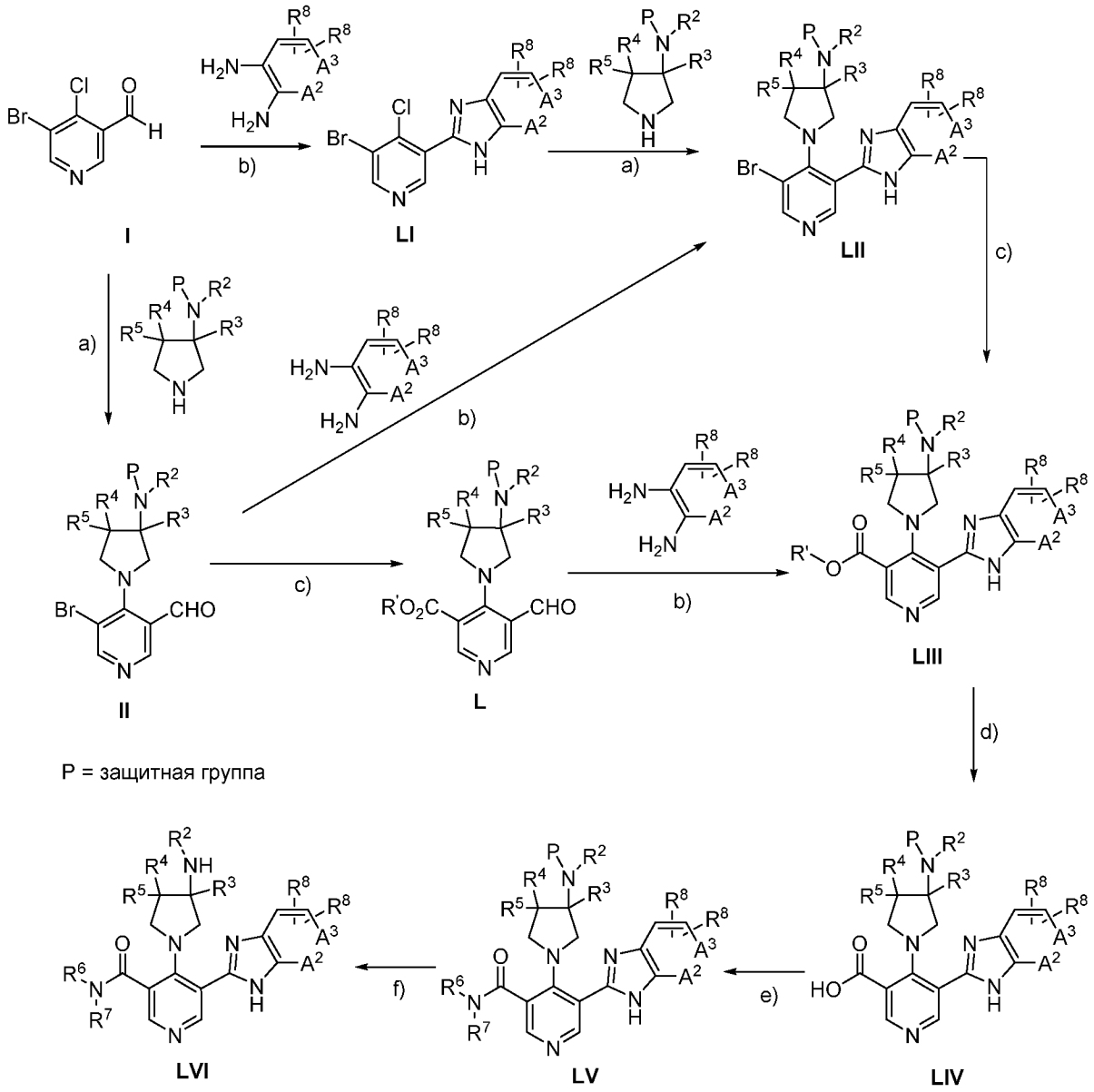
a) TEA, MeCN; b) $NaOR^{c'}$; c) 1-бромпирролидин-2,5-дион, HOAc; d) $R^dB(OR)_2$ или R^dBF_3K, Pd; e) LiOH, MeOH/вода; f) реагент сочетания, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; g) снятие защитных групп;

[00221] При нуклеофильном замещении 4,6-дихлорникотината **XVII** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **XXXII**, которое обрабатывали алкоксидом с или без металлоорганических катализаторов с образованием соединения **XXXIX**. Последующим галогенированием, а затем при помощи металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, получали промежуточное соединение **XLI**. Такое соединение превращали в кислоту **XLII** при основных условиях, которую соединяли с аминами с получением амида **XLIII** в

присутствии реагентов сочетания, таких как HATU или реагент Госеза. Удалением защитной группы промежуточного соединения **XLIII** с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **XLIV**. В качестве альтернативы, сложный эфир **XXXII** превращали в кислоту **XLV** при основных условиях, которую соединяли с аминами с получением амида **XLVI** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU или реагент Госеза. Последующим галогенированием, а затем путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура, получали промежуточное соединение **XLVIII**. Удаление защитной группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп с последующей обработкой алкоксидом приводило к образованию конечного соединения **XLIV**.

[00222] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме E.**

Схема E:



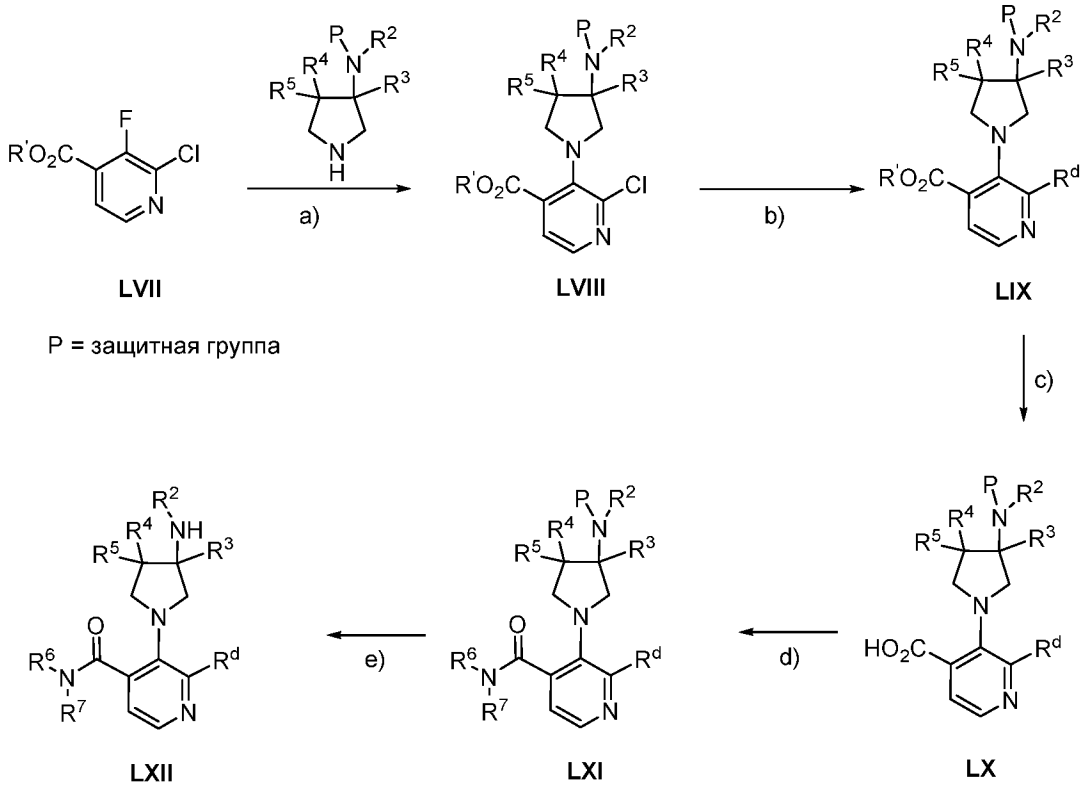
a) TEA, MeCN; b) $Na_2S_2O_5$, DMSO; c) Pd, CO, R'OH; d) NaOH; e) реагент сочетания, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; f) снятие защитных групп;

[00223] При нуклеофильном замещении соединения **I** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **II**, которое обрабатывали 1,2-диаминобензолами при нагревании во влажном DMF или NMP или DMSO или других растворителях с или без $Na_2S_2O_5$ при атмосферном кислороде с получением бензимидазола **LII.** Впоследствии, соединение **LII** превращали в сложный эфир **LIII** путем металлоорганической реакции карбонилирования. В качестве альтернативы, соединение **II** может быть превращено в сложный эфир **L** путем металлоорганической реакции карбонилирования, который обрабатывали 1,2-диаминобензолами при нагревании во влажном DMF или NMP или DMSO или других растворителях с или без $Na_2S_2O_5$ при атмосферном кислороде с получением бензимидазола **LIII**. В качестве альтернативы, альдегид **I** может взаимодействовать с 1,2-диаминобензолами при нагревании во влажном

DMF или NMP или DMSO или других растворителях с или без $Na_2S_2O_5$ при атмосферном кислороде с получением имидазола **LI**, который подвергали нуклеофильному замещению аминопирролидином с защитными группами с получением промежуточного соединения **LII**. Впоследствии, сложный эфир **LIII** превращали в кислоту **LIV** при основных условиях, которую обрабатывали аминами с получением амида **LV** в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU. Удалением защитной группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **LVI**.

[00224] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме F.**

Схема F:

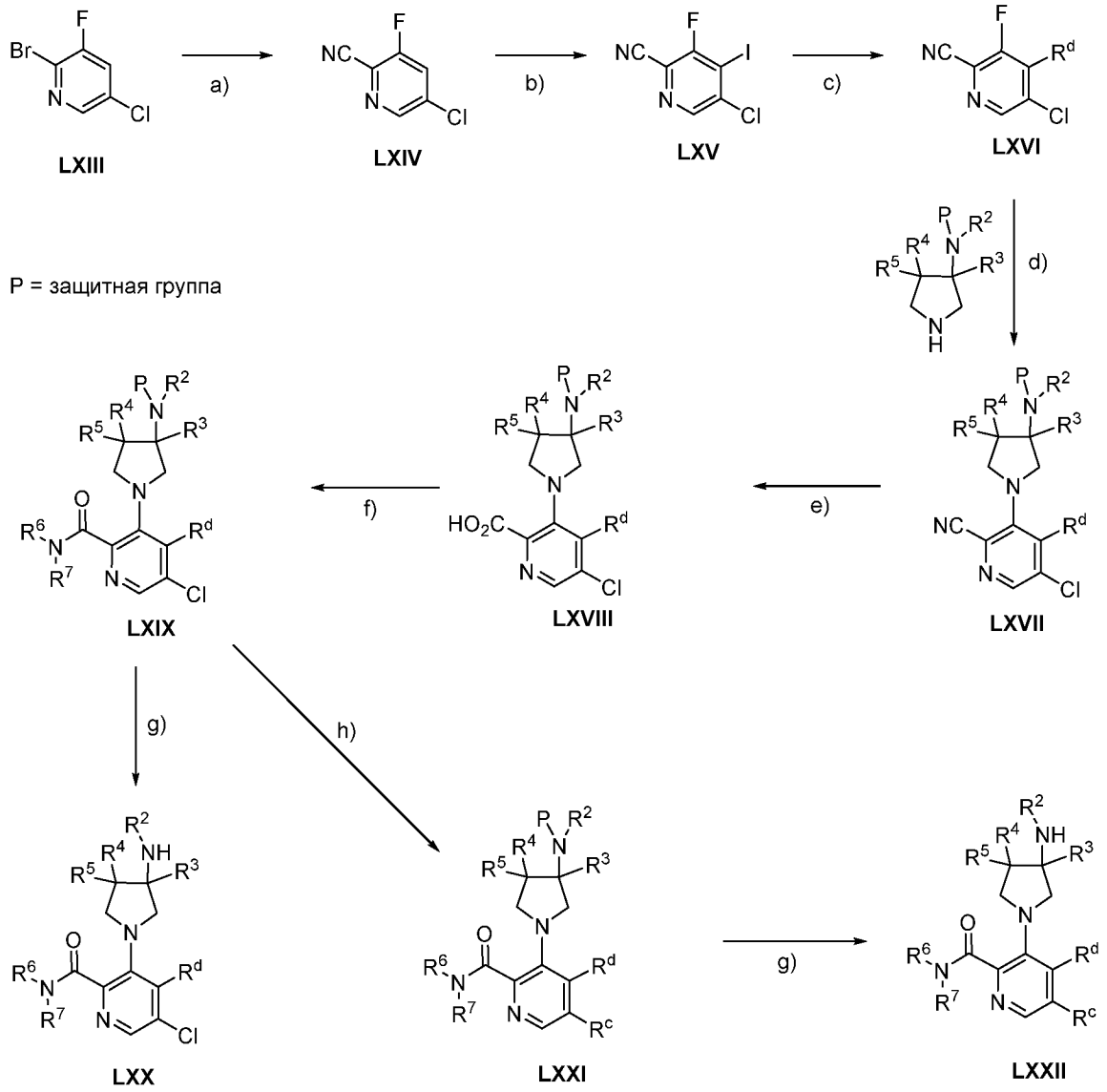


a) K_2CO_3, диоксан; b) $R^dB(OR)_2$ или R^dBF_3K, Pd; c) LiOH, THF/вода; d) HATU, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; (e) снятие защитных групп;

[00225] При нуклеофильном замещении соединения **LVII** аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **LVIII**, которое превращали в соединение **LIX** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура. Основный гидролиз сложного эфира **LIX** приводил к образованию кислоты **LX**, которая взаимодействовала с аминами в присутствии связывающих амиды реагентов, таких как HATU, с получением промежуточного соединения **LXI**. Удалением защитной группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **LXII.**

[00226] Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на **схеме G.**

Схема G:



a) Pd, $Zn(CN)_2$; b) LDA, I_2; c) $R^dB(OR)_2$ или R^dBF_3K, Pd; d) DIPEA, MCN; e) KOH, EtOH/вода; f) HATU, DIPEA, R^6R^7NH, DMF; g) снятие защитных групп; h) $R^cB(OR)_2$ или R^cBF_3K, Pd;

[00227] Катализированным переходным металлом цианированием бромпиридина **LXIII** получали нитрильное промежуточное соединение **LXIV**, которое подвергали йодированию с образованием соединения **LXV** в присутствии сильного основания, такого как LDA. Соединение **LXV** превращали в промежуточное соединение **LXVI** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура. Последующим нуклеофильным замещением аминопирролидином с защитными группами получали промежуточное соединение **LXVII**, которое гидролизовали до кислоты **LXVIII** при основных условиях. Соединение **LXVIII** обрабатывали аминами в присутствии реагентов сочетания, таких как HATU, с получением амида **LXIX**. Удалением защитной

группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **LXX.** Соединения **LXIX** могут быть превращены в промежуточное соединение **LXXI** путем металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Мияура. Удалением защитной группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп получали конечное соединение **LXXII**.

[00228] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем документе соединения синтезировали, как изложено в примерах.

Определенная терминология

[00229] Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, характеризуются определениями, представленными ниже. Применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие обсуждаемый объект изобретения.

[00230] Используемый в настоящем описании C_1-C_x включает в себя C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. Только в качестве примера группа, обозначенная как «C_1-C_6», означает, что во фрагменте от одного до шести атомов углерода, т. е., группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера «C_1-C_4 алкил» означает, что в алкильной группе находится от одного до четырех атомов углерода, т. е., алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

[00231] «Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или неразветвленную цепь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «алкильная» группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т. е., C_1-C_{10}алкил. Во всех случаях, где это встречается, область числовых значений, например, «1-10», относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, «1-10 атомов углерода» означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., до включительно и включая 10 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкил», где не обозначена область числовых значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил представляет собой C_1-C_6алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

[00232] «Алкиленовая» группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых моновалентных алкильных групп может быть алкиленовой путем отщепления второго атома водорода от алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилен представляет собой C_1-C_6алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1-C_4алкилен. Типичные алкиленовые группы включают в себя без ограничения $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилен представляет собой $-CH_2-$.

[00233] «Алкокси» группа относится к (алкил)O- группе, где алкил определен в настоящем описании.

[00234] Термин «алкиламин» относится к $–N(алкил)_xH_y$ группе, где x представляет собой 0 и y представляет собой 2 или где x представляет собой 1 и y представляет собой 1 или где x представляет собой 2 и y представляет собой 0.

[00235] «Гидроксиалкил» относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен гидроксилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гидроксиалкил представляет собой C_1-C_4гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и т. п.

[00236] «Аминоалкил» относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен амино. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аминоалкил представляет собой C_1-C_4аминоалкил. Типичные аминоалкильные группы включают в себя без ограничения $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и т. п.

[00237] Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. В соответствии с одним вариантом осуществления алкенильная группа характеризуется формулой $–C(R)=CR_2$, где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой H или алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенил выбран из этенила (т. е., винила), пропенила (т. е., аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т. п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ и $–CH_2CH=CH_2$.

[00238] Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. В соответствии с одним вариантом осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-C≡C-R$,

где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой H или алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила и т. п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя -C≡CH, -C≡CCH$_3$, -C≡CCH$_2$CH$_3$, -CH$_2$C≡CH.

[00239] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атомов, отличных от атомов углерода, например, кислорода, азота (например, –NH-, -N(алкил)-, серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1-C_6гетероалкил.

[00240] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу с делокализованной π-электронной системой, содержащей 4n+2 π электронов, где n представляет собой целое число. Термин «ароматический» включает в себя как карбоциклические арильные («арил», например, фенил), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или с конденсированным кольцом полициклические (т. е., кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы.

[00241] Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие каркас кольца, все являются атомами углерода. Таким образом, при помощи термина отличают карбоциклические от «гетероциклических» колец или «гетероциклов», в которых каркас кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от атома углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают в себя арилы и циклоалкилы.

[00242] Используемый в настоящем описании термин «арил» относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой C_6-C_{10}арил. В зависимости от структуры арильная группа является монорадикальной или бирадикальной (т. е., ариленовой группой).

[00243] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому, неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т. е., скелетные атомы), является атомом углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические соединения или соединения с мостиковыми связями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится при атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой C_3-C_6циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой C_3-C_4циклоалкил.

[00244] Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» или «галогенид» означает фтор, хлор, бром или йод. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

[00245] Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменено атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1-C_6фторалкил.

[00246] Термин «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил,

гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы являются или С-присоединенными (или С-связанными) или *N*-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя оба пиррол-1-ил (*N*-присоединенный) или пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба *N*-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=О) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

[00247] Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Моноциклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин,

изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой C_1-C_9гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C_1-C_5гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бициклический гетероарил представляет собой C_6-C_9гетероарил.

[00248] «Гетероциклоалкильная» группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. В соответствии с одним аспектом гетероциклоалкил представляет собой C_2-C_{10}гетероциклоалкил. В соответствии с другим аспектом гетероциклоалкил представляет собой C_4-C_{10}гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим или бициклическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членное кольцо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5 или 6-членное кольцо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3 или 4-членное кольцо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

[00249] Термин «связь» или «простая связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные связью,

рассматриваются как часть большей субструктуры. В соответствии с одним аспектом, если описанная в настоящем изобретении группа представляет собой связь, контрольная группа отсутствует, таким образом, позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

[00250] Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто показаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

[00251] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что контрольная группа необязательно замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранными из галогена, -CN, $-NH_2$, -NH(алкил), $-N(алкил)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$алкил, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(алкил), $-C(=O)N(алкил)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(алкил)$, $-S(=O)_2N(алкил)_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4алкил)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4алкил)$, $-C(=O)N(C_1-C_4алкил)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4алкил)$, $-S(=O)_2N(C_1-C_4алкил)_2$, C_1-C_4алкила, C_3-C_6циклоалкила, C_1-C_4фторалкила, C_1-C_4гетероалкила, C_1-C_4алкокси, C_1-C_4фторалкокси, $-SC_1-C_4$алкила, $-S(=O)C_1-C_4$алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенные группы замещены одной или двумя предшествующими группами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает в себя оксо (=O).

[00252] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или более группами R^s, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{21}$, $-CO_2R^{21}$, $-C(=O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(=O)R^{22}$, $-SR^{21}$, $-S(=O)R^{22}$, $-SO_2R^{22}$ или $-SO_2N(R^{21})_2$; каждый R^{21} независимо выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6фторалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_6гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{21} взяты вместе с атомом N, к которому они

присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла; каждый R^{22} независимо выбран из C_1-C_6алкила, C_1-C_6фторалкила, C_1-C_6гетероалкила, C_3-C_6циклоалкила, C_2-C_6гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

[00253] Используемый в настоящем изобретении термин «приемлемый» по отношению к составу, композиции или ингредиенту означает не оказывающий постоянный неблагоприятный эффект на общее состояние здоровья субъекта, которого лечили.

[00254] Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействие с целью либо непосредственно, либо опосредованно с изменением активности цели, в том числе, исключительно в качестве примера, с усилением активности цели, с ингибированием активности цели, с ограничением активности цели или с продлением активности цели.

[00255] Используемый в настоящем документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с целью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модулятором является агонист.

[00256] Используемые в настоящем документе термины «вводить», «процесс введения», «введение» и т. п. относятся к способам, которые могут быть использованы для осуществления доставки соединений или композиций в желаемый участок биологического действия. Такие способы предусматривают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалистам настоящей области известны методики введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описываемыми в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально.

[00257] Подразумевается, что используемые в настоящем документе термины «совместное введение» или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному больному, и предусматривают режимы лечения, при которых средства вводят одним и тем же или иным путем введения или в одно и то же или в разное время.

[00258] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое облегчит до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает в себя уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов

или причин заболевания или какое-либо другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективным количеством» для терапевтических применений является количество композиции, содержащей соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каком-либо отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с повышением дозы.

[00259] Используемые в настоящем документе термины «усиливать» или «усиление» означают повышение или пролонгирование либо эффективности, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиливающего эффекта терапевтических средств термин «усиление» относится к способности повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность эффекта других терапевтических средств в системе. Используемый в настоящем документе термин «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, подходящему для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

[00260] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному одновременно в форме одной субстанции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному в виде отдельных субстанций либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, при этом такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме больного. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[00261] Термины «изделие» и «набор» используют как синонимы.

[00262] Термин «субъект» или «больной» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса Млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие узконосые обезьяны, а также остальные виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких

как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т. п. Согласно одному аспекту млекопитающим является человек.

[00263] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «процесс лечения» или «лечение» включают в себя уменьшение, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задерживание развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием или приостановку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

[00264] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, находится, например, в 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), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[00265] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Эти способы предусматривают без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикожной,

интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подъязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально на участок, нуждающийся в лечении, например, локальной инфузией в ходе хирургического вмешательства, местным нанесением, например, кремы или мази, инъекция, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться непосредственной инъекцией на участок больных ткани или органа.

[00266] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной среде или неводной среде или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[00267] Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем сжатия в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетки покрывают или делают на них насечки, и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк

или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляли стабилизаторы. Ядра драже обеспечивали подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Могут быть добавлены красители или пигменты в таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики разных комбинаций доз активного соединения.

[00268] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или более дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном замораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апирогенной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

[00269] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества,

которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

[00270] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00271] Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционными способами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусовой основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакантовая камедь.

[00272] Фармацевтические композиции можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением наружно на эпидермис или в щечную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение не попадает в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутрибрюшинному и внутримышечному введению.

[00273] Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пластыри и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001% до 10% масса/масса, например, от 1% до 2% по массе состава.

[00274] Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять инсуфлятором, аэрозольными баллонами, находящимися под давлением или другими подходящими средствами доставки спрея-аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсуфляции фармацевтические препараты могут принимать

форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсуфлятора.

[00275] Следует учитывать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в данной области, имеющие отношение к составу рассматриваемого типа, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусовые средства.

Способы введения дозы и режимы лечения

[00276] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль используют в получении медицинских препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина. Способы лечения какого-либо из заболеваний или состояний, описываемых в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

[00277] Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(я), описываемое(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического видов лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят больному, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, предусматривающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с варьированием дозы.

[00278] При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описываемые в настоящем документе, вводят больному, восприимчивому к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом

подвергающемуся риску такового. Такое количество определяют как «профилактически эффективные количество или дозу». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья больного, массы и т. п. При использовании для больных эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические виды лечения предусматривают введение млекопитающему, который ранее испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

[00279] Согласно определенным вариантам осуществления, если состояние больного не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений проводят хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни больного, для облегчения или иным образом контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния больного.

[00280] После улучшения состояния больного при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем согласно конкретным вариантам осуществления дозировку или частоту введения или и то, и другое снижают как функцию симптомов до уровня, при котором улучшение заболевания, нарушения или состояния сохраняется. Согласно определенным вариантам осуществления, однако, требуется прерывистое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

[00281] Количество представленного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, особенности (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, в том числе, например, с конкретным средством, подлежащим введению, путем введения, состоянием, подлежащим лечению, и субъектом или реципиентом, подлежащим лечению.

[00282] Однако обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, варьируют от 0,01 мг до 2000 мг в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления желаемую дозу традиционно представляют в виде однократной дозы или раздельных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или больше поддоз в сутки.

[00283] В соответствии с одним вариантом осуществления суточные дозировки,

подходящие для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточные дозировки или количество активного ингредиента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в индивидуальном режиме лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости ряда переменных, в том числе без ограничения активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего специалиста.

[00284] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничения определение LD_{50} и ED_{50}. Отношение дозы к токсическим и терапевтическим эффектам представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение LD_{50} к ED_{50}. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследованиях на животных, используют в составлении диапазона терапевтически эффективных суточных дозировок и/или терапевтически эффективного количества единичных дозировок для применения у млекопитающих, в том числе у людей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления величина суточной дозировки соединений, описываемых в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED_{50} с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозировки и/или количество единичных дозировок варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и применяемого пути введения.

[00285] В соответствии с любым из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему инъекцией; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[00286] В соответствии с любым из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты

осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

[00287] В соответствии с любым из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие несколько введений эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят постоянно или периодически в виде однократной дозы; (ii) временные интервалы между несколькими введениями составляют 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливают или дозу соединения, подлежащего введению, временно снижают; в конце лекарственных каникул введение дозы соединения возобновляют. В соответствии с одним вариантом осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

Комбинированное лечение

[00288] В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами.

[00289] В соответствии с одним вариантом осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описываемых в настоящем документе, повышается путем введения вспомогательного вещества (т. е., само по себе вспомогательное вещество обладает минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для больного усиливается). Или в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пользу, испытываемую больным, усиливают путем введения одного из соединений, описываемых в настоящем документе, с другим средством (что также предусматривает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

[00290] Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая тем самым бóльшую общую пользу, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

[00291] В любом случае в отношении заболевания, нарушения или состояния,

подлежащего лечению, общая польза, испытываемая больным, просто суммируется из двух терапевтических средств или больной испытывает синергический эффект.

[00292] Для комбинированных терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т. п. Согласно дополнительным вариантам осуществления при введении совместно с одним или более другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или более другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

[00293] В случае комбинированных терапевтических средств несколько терапевтических средств (одним из которых является одно из соединений, описываемых в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, то несколько терапевтических средств, исключительно в качестве примера, обеспечивают в однократной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

[00294] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные терапевтические средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют как профилактические и вводят постоянно субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или состояния. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно быстрее после проявления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, вводят, как только возможно после проявления заболевания или состояния, выявленного или предполагаемого, и в течение промежутка времени, необходимого для лечения заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуток времени, необходимый для лечения, варьирует, и продолжительность лечения устанавливают для удовлетворения конкретных потребностей каждого субъекта.

ПРИМЕРЫ

[00295] Используемые выше и по всему описанию настоящего изобретения следующие аббревиатуры, если не отмечено иное, следует понимать как имеющие

следующие значения:

Аббревиатуры:

$Pd(PPh_3)_4$: тетракис(трифенилфосфин)палладий (0);

$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$: аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)-хлороформ;

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорид;

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$: бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид;

PdAMphos или $Pd(amphos)Cl_2$: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II);

$Pd(DtBPF)Cl_2$: [1,1'-бис(ди-*трет-бутил*фосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);

DIEA или DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

Преп-HPLC: препаративная жидкостная хроматография высокого разрешения;

LCMS: жидкостная хроматография–масс-спектрометрия;

MS: масс-спектрометрия;

AcOH: уксусная кислота;

TFA: трифторуксусная кислота;

HCl: хлористоводородная кислота или гидрохлорид;

MeCN или CH_3CN или ACN: ацетонитрил;

H_2O: вода;

DMSO: диметилсульфоксид;

DMF: диметилформамид;

DCM: дихлорметан;

NBS: N-бромсукцинимид;

Br_2: бром;

NCS: N-хлорсукцинимид;

к. т.: комнатная температура;

SST: соматостатин;

SSTR: рецептор соматостатина;

ч: часы;

ч или час: час;

мин: минуты;

N_2: газообразный азот;

мг: миллиграммы;

мл: миллилитр;

экв. или эквив.: эквиваленты;

ммоль: миллимоль;

мкмоль: микромоль;

ос.: осадки;

K_2CO_3: карбонат калия;

$NaClO_2$: хлорит натрия;

m-BuOH : *трет*-бутиловый спирт;

EtOAc : этилацетат;

Na_2SO_4: сульфат натрия;

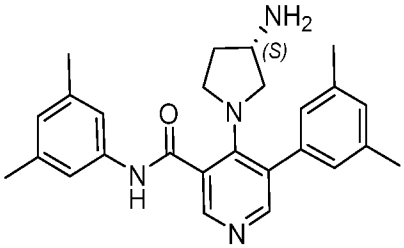
$NaHSO_4$: бисульфат натрия;

$Na_2S_2O_3$: тиосульфат натрия.

[00296] Следующие примеры представлены только в качестве иллюстративных целей и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

Синтез соединений

Пример 1. 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-1)



[00297] Стадия 1-1, получение трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-диметилфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил-N-[(3S)-1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (120 мг, 1,0 экв., 0,32 ммоль, «Стадия 9-1, Пример 9»), (3,5-диметилфенил)бороновой кислоты (97 мг, 2,0 экв., 0,65 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (33 мг, 0,10 экв., 0,032 ммоль), $P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$ (19 мг, 0,20 экв., 0,064 ммоль) и K_3PO_4 (206 мг, 3,0 экв., 0,97 ммоль) добавляли толуол (3,0 мл) и воду (0,3 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1) с получением 100 мг указанного соединения. MS $(M+H)^+$ = 396,5.

[00298] Стадия 1-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)никотиновой кислоты: в круглодонную колбу добавляли трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-диметилфенил)-5-

формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (100 мг, 1,0 экв., 0,25 ммоль), трет-бутиловый спирт (4,2 мл), DCM (4,2 мл), NaH_2PO_4 (91 мг, 3,0 экв., 0,76 ммоль), 2-метилбут-2-ен (532 мг, 30 экв., 7,59 ммоль), воду (1,4 мл) и $NaClO_2$ (46 мг, 2,0 экв., 0,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток разбавляли водой (10 мл). Значение pH полученного водного раствора доводили до ~4, а твердый продукт осаждали. Полученную суспензию фильтровали, а твердое вещество собирали и сушили в вакууме. Это приводило к 70 мг указанного соединения в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 412,5.

[00299] Стадия 1-3, получение трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-диметилфенил)-5-((3,5-диметилфенил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к DCM (3,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)никотиновой кислоты (50 мг, 1,0 экв., 0,12 ммоль) добавляли реагент Госеза (33 мг, 2,0 экв., 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, а затем добавляли пиридин (29 мг, 3,0 экв., 0,36 ммоль) и 3,5-диметиланилин (18 мг, 1,2 экв., 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, XBridge Shield PR18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (46% фазы B до включительно 61% за 6 мин); детектор, УФ 220 и 254 нм. Это приводило к 15 мг указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 515,2.

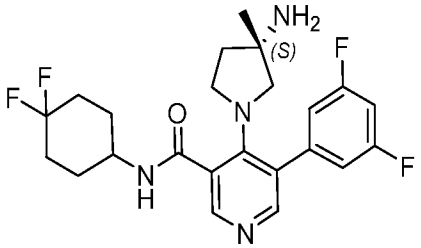
[00300] Стадия 1-4, получение 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида: к DCM (1,0 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-диметилфенил)-5-((3,5-диметилфенил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали и сушили при лиофилизации с получением 5,6 мг TFA соли 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 415,2.

[00301] Следующие соединения получали подобно **примеру 1** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Реакция сочетания

с анилином может быть проведена с применением других реагентов сочетания, таких как HATU, при соответствующих условиях. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-2	415,3
1-3	439,1
1-4	434,2
1-5	413,2
1-6	416,1

Пример 2. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-16)



[00302] <u>Стадия 2-1, получение трет-бутил-N-[(3S)-1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил]карбамата:</u> к MeCN раствору (100 мл) 5-бром-4-хлорпиридин-3-карбальдегида (12 г, 1,0 экв., 54 ммоль) добавляли трет-бутил-N-[(3S)-3-метилпирролидин-3-ил]карбамат (12 г, 1,1 экв., 60 ммоль) и DIPEA (21 г, 3,0 экв., 160 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (18 г, 86%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 384,1, 386,1.

[00303] <u>Стадия 2-2, получение (S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)никотиновой кислоты:</u> к раствору в трет-бутиловом спирте (9,0 мл) трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (190 мг, 1,0 экв., 0,49 ммоль) добавляли 2-метилбут-2-ен (0,66 мл, 12 экв., 5,9 ммоль), хлорит натрия (0,43 г, 7,8 экв., 3,8 ммоль, масс. 85%), дигидрофосфат натрия (0,35 г, 5,9 экв., 2,9 ммоль) и воду (2,8 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали с удалением большей части трет-бутилового спирта и добавляли насыщенный $NaHSO_4$ (~ 2 мл).

Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), а органические слои объединяли, сушили и концентрировали с получением 160 мг указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 400,1, 402,1.

[00304] Стадия 2-3, получение трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)никотиновой кислоты (250 мг, 1,0 экв., 0,63 ммоль) добавляли HATU (356 мг, 1,5 экв., 0,94 ммоль), DIPEA (0,60 мл, 5,5 экв., 3,4 ммоль) и 4,4-дифторциклогексан-1-амина гидрохлорид (161 мг, 1,5 экв., 0,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-60%). Чистые фракции объединяли, концентрировали с удалением большей части MeCN, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (5 мл), добавляли твердый NaCl (15 г) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 270 мг указанного соединения. MS $(M+H)^+$ = 517,2, 519,2.

[00305] Стадия 2-4, получение трет-бутил(S)-(1-(3-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (90 мг, 1,0 экв., 0,17 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (55 мг, 2,0 экв., 0,35 ммоль), K_2CO_3 (72 мг, 3,0 экв., 0,52 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (12 мг, 0,10 экв., 0,017 ммоль) добавляли диоксан (2,0 мл). Газообразный азот барботировали через реакционный раствор в течение 1 мин, а затем добавляли воду (0,20 мл). Азот барботировали еще 5 мин. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали с силикагелем, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 66 мг указанного соединения в виде прозрачного масла. MS $(M+H)^+$ = 551,4.

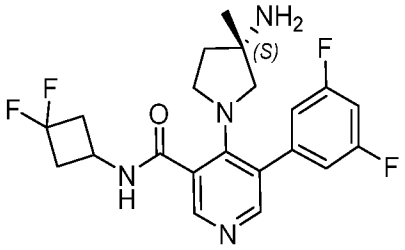
[00306] Стадия 2-5, получение (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида: к DCM (0,8 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(3-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (66 мг, 1,0 экв., 0,12 ммоль) добавляли TFA (0,8 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали

методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-35%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (4 мл), добавляли твердый NaCl (8 г) и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали 1,0 M HCl в этилацетате (0,3 мл) с получением 33 мг HCl соли (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 451,2.

[00307] Следующие соединения получали подобно **примеру 2** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-12	443,5
1-13	447,2
1-14	443,5
1-20	469,3
1-61	429,3
1-94	418,4
1-131	394,2
1-142	384,1
1-143	449,4
1-149	431,4
1-161	419,4
1-162	419,4
1-163	445,3
1-175	445,1

Пример 3. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-30)



[00308] Стадия 3-1, получение трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (380 мг, 1,0 экв., 0,989 ммоль, «Стадия 2-1, Пример 2») , (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (312 мг, 2,0 экв., 1,98 ммоль), K_2CO_3 (410 мг, 3,0 экв., 2,97 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (35 мг, 0,05 экв., 0,050 ммоль) добавляли диоксан (4,0 мл) и воду (0,4 мл). Азот барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин, а полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали с силикагелем, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 372 мг указанного соединения в виде прозрачного масла. MS $(M+H)^+$ = 418,1.

[00309] Стадия 3-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к раствору в трет-бутиловом спирте (11 мл) трет-бутил(S)-(1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата добавляли 2-метилбут-2-ен (1,2 мл, 12 экв., 10,7 ммоль), хлорит натрия (0,84 г, 8,9 экв., 7,9 ммоль, масс. 85%), дигидрофосфат натрия (0,75 г, 7,0 экв., 6,3 ммоль) и воду (4,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали с удалением большей части трет-бутилового спирта и добавляли насыщенный $NaHSO_4$ (~ 3 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), а органические слои объединяли, сушили и концентрировали с получением 370 мг указанного соединения. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 434,3.

[00310] Стадия 3-3, получение трет-бутил(S)-(1-(3-((3,3-дифторциклобутил)карбамоил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (0,6 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (44 мг, 1,0 экв., 0,10 ммоль) добавляли HATU (58 мг, 1,5 экв., 0,15 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 11 экв., 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин, а затем добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-амина гидрохлорид (44 мг, 3,0 экв., 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-55%). Чистые фракции объединяли, концентрировали с удалением большей части MeCN, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (3 мл), добавляли твердый NaCl (5 г) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$, фильтровали и

концентрировали с получением 42 мг указанного соединения. MS $(M+H)^+$ = 534,1.

[00311] Стадия 3-4, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида: к DCM (0,7 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(3-((3,3-дифторциклобутил)карбамоил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (42 мг, 1,0 экв., 0,08 ммоль) добавляли TFA (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-35%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (3 мл), добавляли твердый NaCl (5 г) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали 1,0 M HCl в этилацетате (0,10 мл) с получением 25 мг HCl соли 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 423,2.

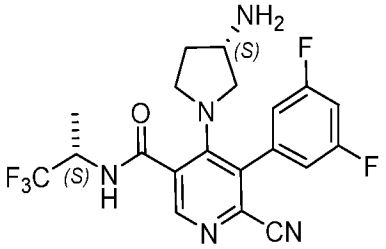
[00312] Следующие соединения получали подобно **примеру 3** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-7	390,2
1-8	376,2
1-9	398,5
1-10	440,3
1-11	435,4
1-15	465,3
1-17	445,3
1-18	463,2
1-19	411,5
1-21	398,9, 399,1
1-22	415,4
1-23	373,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-24	397,0
1-25	423,3
1-26	382,9
1-27	409,5
1-28	415,3
1-29	389,5
1-31	403,3
1-32	401,4
1-33	401,2
1-34	401,1
1-35	439,3
1-36	429,2
1-37	403,2
1-38	403,5
1-39	431,5
1-40	415,3
1-41	401,1
1-42	423,0
1-43	415,2
1-44	401,1
1-45	457,3
1-46	389,3
1-47	419,2
1-50	437,2
1-51	427,3
1-52	433,3
1-53	429,3
1-55	405,3
1-56	469,4
1-57	403,4
1-58	417,4
1-59	405,3
1-60	443,5

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-62	411,4
1-83	433,4
1-96	420,3
1-112	415,2

Пример 4. 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-71)



[00313] Стадия 4-1, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (70 мл) раствору добавляли 4,6-дихлорникотинальдегид (6,8 г, 1,0 экв., 39 ммоль), трет-бутил(S)-пирролидин-3-илкарбамат (7,6 г, 1,1 экв., 41 ммоль) и TEA (16 мл, 3,1 экв., 120 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционное неочищенное вещество гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (5,3 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 326,2.

[00314] Стадия 4-2, получение трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к AcOH (60 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (5,3 г, 1,0 экв., 16 ммоль) добавляли NBS (3,1 г, 1,1 экв., 17 ммоль) при 10°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/4) с получением трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (3,5 г, 53%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 404,1, 406,1.

[00315] Стадия 4-3, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (3,5 г, 1,0 экв., 8,6 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,88 экв., 7,6 ммоль, 1,2 г), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (300 мг, 0,05 экв., 0,46 ммоль) и фосфата калия (5,4 г, 2,9 экв., 25 ммоль) добавляли толуол (140 мл) и воду (14 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (3:1) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (2,7 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 438,0, 440,0.

[00316] Стадия 4-4, получение трет-бутил(S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (2,7 г, 1,0 экв., 6,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (310 мг, 0,05 экв., 0,31 ммоль), $Zn(CN)_2$ (1,4 г, 1,9 экв., 12 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (720 мг, 0,20 экв., 1,24 ммоль) добавляли DMF (30 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при условиях микроволнового облучения при 135°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (1:1) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (2,2 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 429,2.

[00317] Стадия 4-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к раствору в трет-бутиловом спирте (20 мл) (S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (2,4 г, 1,0 экв., 5,1 ммоль) добавляли дигидрофосфат натрия (2,4 г, 3,0 экв., 15 ммоль) 2-метилбут-2-ен (11,0 г, 31 экв., 157 ммоль), хлорит натрия (1,0 г, 2,2 экв., 11 ммоль) и воду (6,6 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHSO_4$ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой

кислоты (2,0 г, 88%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без очистки. MS $(M+H)^+$ = 445,2.

[00318] Стадия 4-6, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к DMF раствору (2,0 мл) (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (70 мг, 1,0 экв., 0,16 ммоль) добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (35 мг, 1,5 экв., 0,23 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,4 экв., 0,70 ммоль, 0,12 мл) и HATU (60 мг, 1,0 экв., 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (24,0% ACN до включительно 46,0% за 7 мин); общая скорость потока 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамату (45 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 540,3.

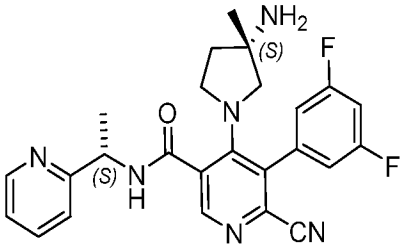
[00319] Стадия 4-7, получение 4-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида: к DCM раствору (2,0 мл) трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (45 мг, 1,0 экв., 0,083 ммоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и сушили сублимацией в вакууме с получением TFA соли 4-((S)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида бис(2,2,2-трифторацетат) (40,2 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 440,2.

[00320] Следующие соединения получали подобно **примеру 4** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-48	476,3
1-49	424,2
1-64	410,2
1-65	392,2
1-66	410,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-67	462,2
1-68	434,2
1-69	412,2,
1-70	438,2
1-72	414,2
1-73	440,2
1-76	428,3
1-78	426,2
1-79	448,1
1-80	412,3
1-81	426,3
1-82	412,3
1-84	408,2
1-85	414,2
1-86	412,2
1-87	412,2
1-88	442,2
1-89	442,2
1-90	426,1
1-91	400,2
1-92	440,2
1-93	440,2
1-95	449,3
1-97	448,1
1-98	440,2
1-99	440,2
1-100	424,2
1-101	428,2
1-102	428,2

Пример 5. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-103)



[00321] Стадия 5-1, получение этил-4-хлор-6-цианоникотината: к смеси этил-4,6-дихлорникотината (200,0 г, 1,0 экв., 909 ммоль), цианида цинка (II) (0,600 экв., 545 ммоль, 64 г), аддукта трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформа (9,41 г, 0,01 экв., 9,09 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (10,5 г, 0,02 экв., 18,1 ммоль) добавляли DMF (1600 мл) в атмосферном азоте. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (3000 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 1000 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3 × 2000 мл) и солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc/DCM (10/1/2). Это приводило к чистой партии (78 г, 95% чистоты) и менее чистой партии (63 г, 50% чистоты). MS $(M+H)^+$ = 211,1, 212,1.

[00322] Стадия 5-2, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината: к смеси этил-4-хлор-6-цианоникотината (15 г, 1,0 экв., 71 ммоль), 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепина (10 г, 0,92 экв., 66 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (30 г, 2,1 экв., 150 ммоль) добавляли MeCN (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc(3/1) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (16,0 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 375,1.

[00323] Стадия 5-3, получение этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината: в круглодонную колбу добавляли этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотинат (3,0 г, 1,0 экв., 8,0 ммоль), AcOH (60 мл) и DCM (12 мл). При 0°C порционно добавляли 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (5,8 г, 2,0 экв., 16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Реакционное неочищенное вещество гасили водным $NaHSO_3$ при 0°C. Полученную суспензию фильтровали, а фильтрат экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои

объединяли и промывали водой (3 × 30 мл) и водным $NaHCO_3$. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc/(4/1) с получением этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (2,2 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 453,0, 455,0.

[00324] Стадия 5-4, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината: к смеси этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (5,0 г, 1,0 экв., 11 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (3,5 г, 2,0 экв., 22 ммоль), фосфата калия (7,2 г, 3,1 экв., 34 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (350 мг, 0,049 экв., 0,537 ммоль) добавляли толуол (50 мл) и воду (5 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (5:1) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината (4,4 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 487,4.

[00325] Стадия 5-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к MeOH раствору (50 мл) этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината (5,0 г, 1,0 экв., 10 ммоль) добавляли воду (5,0 мл). Полученную смесь охлаждали до 10°C и добавляли порционно гидроксид лития (2,5 г, 10 экв., 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали в вакууме и добавляли насыщенный $NaHSO_4$, пока неочищенный раствор не стал кислотным (pH 4~5). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали водой, сушили и концентрировали в вакууме с получением (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (4,0 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 459,2.

[00326] Стадия 5-6, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1-(пиридин-2-ил)этил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (90 мг, 1,0 экв., 0,20 ммоль), HATU

(0,11 г, 1,5 экв., 0,29 ммоль) и (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амина (36 мг, 1,50 экв., 0,29 ммоль) добавляли DMF (0,8 мл) и DIPEA (0,10 мл, 3,0 экв., 0,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-65%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (3 мл), добавляли твердый NaCl (5 г) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 75 мг трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1-(пиридин-2-ил)этил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата в виде чистого масла. MS $(M+H)^+$ = 563,5.

[00327] Стадия 5-7, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1-(пиридин-2-ил)этил)никотинамида: к DCM (0,6 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1-(пиридин-2-ил)этил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (75 мг, 1,0 экв., 0,13 ммоль) добавляли TFA (0,6 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-35%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (3 мл), добавляли твердый NaCl (5 г) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали 1,0 M HCl в этилацетате (0,2 мл) с получением HCl соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1-(пиридин-2-ил)этил)никотинамида в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 463,2.

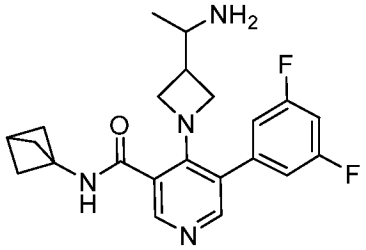
[00328] Следующие соединения получали подобно **примеру 5** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-104	452,2
1-105	452,2
1-106	452,2
1-107	452,2
1-108	450,2
1-109	503,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-110	462,2
1-111	503,3
1-113	470,5
1-114	439,2
1-115	464,3
1-116	456,2
1-117	456,2
1-118	476,2
1-119	476,2
1-126	464,4
1-132	453,1
1-133	467,0
1-135	430,2
1-136	430,2
1-138	446,2
1-139	446,2
1-168	484,2
1-169	487,1
1-180	502,1
1-218	426,2
1-219	440,2
1-220	444,1
1-221	444,1
1-222	454,1
1-225	440,1
1-226	440,1
1-227	440,1
1-234	442,2
1-244	455,1
1-245	479,1
1-248	459,2
1-249	461,1
1-250	447,1

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-251	447,1
1-252	435,2
1-253	423,2
1-254	421,2
1-270	409,2
1-271	409,2

Пример 6. 4-[3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-63)



[00329] Стадия 6-1, получение 1-(азетидин-3-ил)этан-1-она: к DCM (5 мл) раствору трет-бутил-3-ацетилазетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв., 2,51 ммоль) добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл), и насыщенный раствор $NaHCO_3$ добавляли до достижения значения pH ~ 7,0. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток промывали DCM/MeOH (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Это приводило к 280 мг 1-(азетидин-3-ил)этан-1-она (80% чистоты) в виде бесцветного масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00330] Стадия 6-2, получение 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-бромникотинальдегида: к смеси 1-(азетидин-3-ил)этан-1-она (280 мг, 1,0 экв., 2,3 ммоль), 5-бром-4-хлорникотинальдегида (446 мг, 0,90 экв., 2,02 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,00 г, 3,4 экв., 7,74 ммоль) добавляли MeCN (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (5:1) с получением 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-бромникотинальдегида (250 мг, 39%) в виде бесцветного масла. MS $(M+H)^+$ = 285,0.

[00331] Стадия 6-3, получение 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-

дифторфенил)никотинальдегида: к смеси 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-бромникотинальдегида (90 мг, 1,0 экв., 0,32 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (150 мг, 3,0 экв., 0,95 ммоль), фосфата калия (200 мг, 3,0 экв., 0,942 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(ди-т-бутилфосфино)ферроцен]палладия (II) (21 мг, 0,10 экв., 0,032 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и воду (0,1 мл) в атмосферном азоте. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле. Это приводило к 65 мг 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинальдегида (65%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 317,1.

[00332] Стадия 6-4, получение 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к раствору в трет-бутиловом спирте (6,0 мл) 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинальдегида (150 мг, 1,0 экв., 0,474 ммоль) добавляли 2-метилбут-2-ен (1,66 г, 50 экв., 23,7 ммоль), хлорит натрия (86 мг, 2,0 экв., 0,95 ммоль), дигидрофосфат натрия дигидрат (222 мг, 3,0 экв., 1,42 ммоль) и воду (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, C18; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (25% ACN до включительно 45% за 8 мин); общая скорость потока, 70 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к 120 мг 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты в виде бесцветного масла. MS $(M+H)^+$ = 333,1.

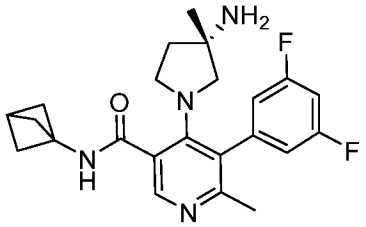
[00333] Стадия 6-5, получение 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида: к DMF (2,0 мл) раствору 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (120 мг, 1,0 экв., 0,361 ммоль) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорид (65 мг, 1,5 экв., 0,54 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (163 мг, 3,49 экв., 1,26 ммоль) и 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуроний гексафторфосфат (V) (206 мг, 1,50 экв., 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, C18; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (35% ACN до включительно 60% за 8 мин); общая скорость потока, 70 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамиду (110 мг, 76,6%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 398,3.

[00334] Стадия 6-6, получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-

дифторфенил)-4-(3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-ил)никотинамида: к DCE (2,0 мл) раствору 4-(3-ацетилазетидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида (100 мг, 1,0 экв., 0,252 ммоль) добавляли уксусную кислоту (15 мг, 0,99 экв., 0,25 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамин (63 мг, 1,5 экв., 0,38 ммоль) и триацетоксигидроборат натрия (160 мг, 3,0 экв., 0,755 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, C18; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (30% ACN до включительно 60% за 8 мин); общая скорость потока, 70 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-4-(3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-ил)никотинамиду (110 мг, 72%, 90% чистоты) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 549,3.

[00335] Стадия 6-7, получение 4-(3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида: N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-4-(3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-ил)никотинамид (100 мг, 1,0 экв., 0,182 ммоль) объединяли с TFA (2,0 мл), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (12% ACN до включительно 17% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к TFA соли 4-(3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида (38,8 мг, 34,0%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 399,2.

Пример 7. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид (соединение 1-74)



[00336] Стадия 7-1, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из 4,6-дихлорникотинальдегида (5,0 г, 1,0 экв., 28 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (6,0 г, 1,1 экв., 30 ммоль) указанное в заголовке соединение (3,4 г, 35%) получали с применением способа, подобного

способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-1». MS $(M+H)^+$ = 340,1, 342,1.

[00337] Стадия 7-2, получение трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (3,4 г, 1,0 экв., 10 ммоль) указанное в заголовке соединение (2,3 г, 55%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-2». MS $(M+H)^+$ =418,0, 420,0.

[00338] Стадия 7-3, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5- формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (2,3 г, 1,0 экв., 5,5 ммоль) и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,80 г, 0,92 экв., 5,07 ммоль) указанное в заголовке соединение (1,7 г, 68%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-3». MS $(M+H)^+$ = 452,2, 454,2.

[00339] Стадия 7-4, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: из трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (80 мг, 1,0 экв., 0,18 ммоль) указанное в заголовке соединение (100 мг, 97%, 80& чистоты) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-5». MS $(M+H)^+$ = =539,7, 541,7.

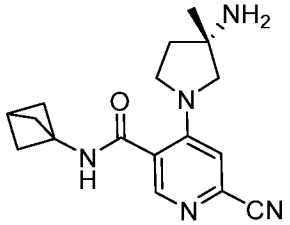
[00340] Стадия 7-5, получение трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (100 мг, 1,0 экв., 0,17 ммоль, 80% чистоты) указанное в заголовке соединение (60 мг, 66%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-6». MS $(M+H)^+$ =533,2, 535,2.

[00341] Стадия 7-6, получение трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (35 мг, 1,0 экв., 0,066 ммоль), карбоната калия (28 мг, 3,1 экв., 0,20 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (30 мг, 3,6 экв., 0,24 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (15 мг, 0,11 экв., 0,007 ммоль) добавляли диоксан (1,0 мл) в атмосферном азоте. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1). Это приводило к трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-

метилпирролидин-3-ил)карбамату (20 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 513,1.

[00342] Стадия 7-7, получение (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилникотинамида: к DCM раствору (2,0 мл) трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (20 мг, 1,0 экв., 0,039 ммоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и ACN (16% ACN до включительно 33% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к TFA соли (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилникотинамида (11,8 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 413,2.

Пример 8. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-цианопиридин-3-карбоксамид (соединение 1-75)



[00343] Стадия 8-1, получение трет-бутил(S)-(1-(2-циано-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (50 мг, 1,0 экв., 0,10 ммоль) указанное в заголовке соединение (20 мг, 59%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-4». MS $(M+H)^+$ = 331,3.

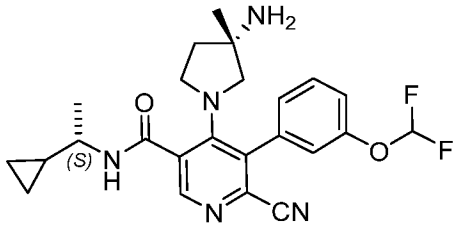
[00344] Стадия 8-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотиновой кислоты: из трет-бутил(S)-(1-(2-циано-5-формилпиридин-4-ил)-3- метилпирролидин-3-ил)карбамата (20 мг, 1,0 экв., 0,061 ммоль) указанное в заголовке соединение (25 мг, 83%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-5». MS $(M+H)^+$ = 347,1.

[00345] Стадия 8-3, получение трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-цианопиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотиновой кислоты (25 мг, 1,0 экв., 0,051 ммоль) указанное в заголовке соединение (10 мг, 48%) получали с

применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-6». MS $(M+H)^+$ = 412,2.

[00346] Стадия 8-4, получение (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-цианоникотинамида: из трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-цианопиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (10 мг, 1,0 экв., 0,024 ммоль) TFA соль указанного соединения (2,7 мг, 21%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 4, Стадия 4-7». MS $(M+H)^+$ = 312,2.

Пример 9. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-120)



[00347] Стадия 9-1, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината: к смеси этил-4,6-дихлорникотината (5,00 г, 1,0 экв., 22,7 ммоль), трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (4,55 г, 1,0 экв., 22,7 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (8,81 г, 3,0 экв., 68,2 ммоль) добавляли MeCN (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали перекристаллизацией. Это приводило к 6,0 г этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (68%). MS $(M+H)^+$ = 384,3.

[00348] Стадия 9-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотиновой кислоты: к MeOH (50 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (6,0 г, 1,0 экв., 15,6 ммоль) добавляли гидроксид лития (3,74 г, 9,99 экв., 156 ммоль) и воду (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотиновой кислоты (5,60 г, 93%). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 356,2.

[00349] Стадия 9-3, получение трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF

(50 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотиновой кислоты (1,0 экв., 15,5 ммоль, 5,5 г) добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (8,82 г, 1,50 экв., 23,2 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,0 экв., 46,3 ммоль, 5,99 г). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, а затем добавляли (S)-1-циклопропилэтан-1-амин (2,63 г, 2,00 экв., 30,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:2). Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (6,0 г, 87%). MS $(M+H)^+$ = 423,3.

[00350] Стадия 9-4, получение метил-4-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиколинат: к MeOH (20 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,2 г, 1,0 экв., 2,8 ммоль) добавляли триэтиламин (1,0 г, 3,5 экв., 9,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (200 мг, 0,096 экв., 0,273 ммоль) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при 130°C при 20 бар монооксида углерода в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (1:2) с получением метил-4-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиколината (1,0 г, 79%). MS $(M+H)^+$ = 447,4.

[00351] Стадия 9-5, получение трет-бутил((S)-1-(2-карбамоил-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: в герметично закрытую пробирку добавляли метил-4-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиколинат (1,3 г, 1,0 экв., 2,9 ммоль) и аммиак в MeOH (7,0 M) (12 мл, 28 экв., 82,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил((S)-1-(2-карбамоил-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,0 г, 80%). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 432,2.

[00352] Стадия 9-6, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-

циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DCM (30 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-карбамоил-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,0 г, 1,0 экв., 2,3 ммоль) по каплям добавляли TEA (1,1 мл, 3,4 экв., 7,82 ммоль) и TFAA (1,3 мл, 4,1 экв., 9,5 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/1) с получением трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (700 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 414,2.

[00353] Стадия 9-7, получение трет-бутил((S)-1-(3-бром-2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DCM (4,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (700 мг, 1,0 экв., 1,69 ммоль) добавляли AcOH (20 мл). 1,3,5-Трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (620 мг, 1,0 экв., 1,70 ммоль) добавляли при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. Реакционное неочищенное вещество гасили насыщенным Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением трет-бутил((S)-1-(3-бром-2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (410 мг, 49,2%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 492,1, 494,1.

[00354] Стадия 9-8, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)фенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(3-бром-2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (50 мг, 1,0 экв., 0,10 ммоль), (3-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (45 мг, 2,2 экв., 0,22 ммоль), фосфата калия (66 мг, 3,1 экв., 0,31 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (7,0 мг, 0,11 экв., 0,011 ммоль) добавляли толуол (2,0 мл) и воду (0,2 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:1) с получением

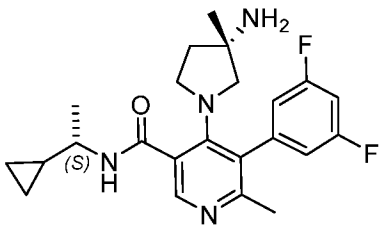
неочищенного продукта. Это вещество повторно очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire prep OBD 19*150 мм, 5 мкм C-01; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и ACN (30% ACN до включительно 44% за 14 мин); детектор, 254 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)фенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (30 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 574,4.

[00355] Стадия 9-9, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-N- ((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3-(дифторметокси)фенил)никотинамида: к DCM (3,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)фенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (21 мг, 1,0 экв., 0,037 ммоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и сушили сублимацией в вакууме с получением TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3-(дифторметокси)фенил)никотинамида (12,4 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 474,2.

[00356] Следующие соединения получали подобно **примеру 9** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-121	394,3
1-127	474,2
1-128	411,2
1-129	459,2
1-134	381,2

Пример 10. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамид (соединение 1-122)



[00357] Стадия 10-1, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,0 экв., 0,946 ммоль, «Пример 9, стадия 9-3»), тетрахлорбис{[4-(N,N-диметиламино)фенил]-ди-т-бутилфосфино}дипалладия (II) (67,0 мг, 0,10 экв., 0,095 ммоль), карбоната калия (392 мг, 3,0 экв., 2,84 ммоль) и 2,4-диметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (2,0 экв., 1,89 ммоль, 209 мг) добавляли 1,4-диоксан (5,0 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (2:1) с получением трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 95%). MS $(M+H)^+$ = 403,4.

[00358] Стадия 10-2, получение трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,0 экв., 0,994 ммоль), AcOH (5,0 мл) и DCM (1,0 мл) добавляли 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (550 мг, 1,51 экв., 1,50 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили водным $NaHSO_3$ при °C, и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат собирали и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3 × 30 мл) и водным $NaHCO_3$, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/2) с получением трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (300 мг, 60%). MS $(M+H)^+$ = 481,2, 483,2.

[00359] Стадия 10-3, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-

циклопропилэтил)карбамоил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (110 мг, 1,0 экв., 0,228 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (72 мг, 2,0 экв., 0,457 ммоль), дихлор[1,1'-бис(ди-т-бутилфосфино)ферроцен]палладия (II) (15 мг, 0,10 экв., 0,023 ммоль) и фосфата калия (145 мг, 3,0 экв., 0,683 ммоль) добавляли толуол (3,0 мл) и воду (0,3 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и ACN (22,0% ACN до включительно 45,0% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (40 мг, 33%). MS $(M+H)^+$ = 515,4.

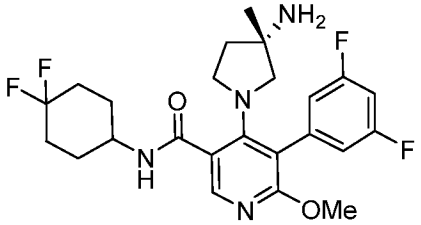
[00360] Стадия 10-4, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилникотинамида: к DCM (4,0 мл) трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (40 мг, 1,0 экв., 0,078 ммоль) добавляли TFA (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и лиофилизировали в вакууме с получением TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилникотинамида в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 415,2.

[00361] Следующие соединения получали подобно **примеру 10** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-121	394,3
1-123	422,2
1-124	397,2
1-125	431,2
1-146	437,2
1-147	443,2
1-148	383,3
1-155	451,3

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-156	409,3
1-157	410,3
1-158	414,2
1-159	448,3
1-160	398,3

Пример 11. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид (соединение 1-144)



[00362] Стадия 11-1, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината: к смеси метил-4,6-дихлорникотината (1,10 г, 1,0 экв., 5,34 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,05 г, 0,982 экв., 5,24 ммоль) добавляли MeCN (10 мл). При 0°C добавляли DIPEA (2,8 мл, 3,0 экв., 16,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды всю ночь. Реакционное неочищенное вещество концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-60%) с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (1,97 г, 98%). MS $(M+H)^+$ = 370,3.

[00363] Стадия 11-2, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината: к MeOH (5 мл) раствору метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (1,95 г, 1,0 экв., 5,27 ммоль) добавляли 25% метоксид натрия в MeOH (10,0 мл, 8,3 экв., 44 ммоль). Полученную смесь нагревали при 65°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным NH_4Cl и солевым раствором. Органический слой концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-45%). Чистые фракции объединяли, концентрировали, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (5,0 мл), добавляли твердый NaCl (10 г) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл).

Органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (1,1 г, 57%) в виде прозрачного масла. MS $(M+H)^+$ = 366,2.

[00364] Стадия 11-3, получение метил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината: к DMF (5,0 мл) раствору метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (1,06 г, 1,0 экв., 2,90 ммоль) порционно добавляли NBS (568 мг, 1,1 экв., 3,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, и при помощи LCMS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Неочищенную реакционную смесь очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-85%). Чистые фракции сушили в вакууме с удалением воды и MeCN. Полученный остаток повторно растворяли в этилацетате, промывали насыщенным $NaHCO_3$ (5,0 мл) и солевым раствором, сушили и концентрировали с получением (S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (809 мг, 63%) в виде прозрачного масла. MS $(M+H)^+$ = 444,3, 446,1.

[00365] Стадия 11-4, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината: к смеси метил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (754 мг, 1,0 экв., 1,70 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (1,07 г, 4,0 экв., 6,79 ммоль), карбоната калия (1,17 г, 5,0 экв., 8,48 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (120 мг, 0,10 экв., 0,170 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (7,0 мл) и воду (0,7 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 часа. При помощи LCMS наблюдали ~50% превращения. Вторую партию (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (1,07 г, 4,0 экв., 6,79 ммоль), карбоната калия (1,17 г, 5,0 экв., 8,48 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (120 мг, 0,10 экв., 0,170 ммоль) добавляли в атмосферном азоте, и полученную смесь нагревали при 95°C еще 1 час. Реакционное неочищенное вещество разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором, концентрировали и сушили. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-35%) с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината (286 мг, 35%) в виде прозрачного масла. MS $(M+H)^+$ = 478,2.

[00366] Стадия 11-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты: к MeOH (5 мл) раствору метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-

(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината (286 мг, 1,0 экв., 0,599 ммоль) добавляли гидроксид лития гидрат (276 мг, 11,0 экв., 6,59 ммоль) и воду (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным $NaHSO_4$, сушили и концентрировали с получением неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты (220 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 464,4.

[00367] Стадия 11-6, получение трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (0,5 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 1,0 экв., 0,065 ммоль) добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (37 мг, 1,5 экв., 0,097 ммоль), 4,4-дифторциклогексан-1-амина гидрохлорид (17 мг, 1,5 экв., 0,097 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,045 мл, 4,0 экв., 0,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-80%). Это приводило к 30 мг трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 581,2.

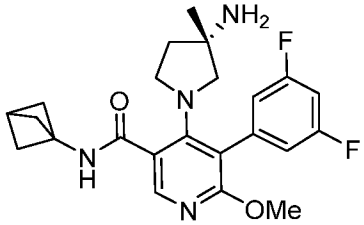
[00368] Стадия 11-7, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида: к DCM (0,6 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (30 мг, 1,0 экв., 0,051 ммоль) добавляли TFA (0,5 мл) . Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA). Чистые фракции объединяли, сушили в вакууме и обрабатывали 2,0 н HCl в эфире (1,0 мл) в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали и сушили в вакууме до HCl соли 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида. MS $(M+H)^+$ = 481,3.

[00369] Следующие соединения получали подобно **примеру 11** с

соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-137	453,2
1-140	459,2
1-141	431,5
1-145	467,4
1-151	445,2
1-152	417,4
1-193	499,1
1-194	471,2
1-228	475,3
1-229	447,2
1-235	417,3
1-236	453,3
1-237	453,2
1-238	460,1
1-239	492,1
1-240	484,1
1-241	516,2
1-259	459,3
1-260	475,3
1-261	475,0
1-262	431,5
1-263	447,3
1-273	447,4
1-274	425,1
1-282	433,2
1-283	461,1
1-284	483,2
1-285	455,1
1-286	449,2

Пример 12. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид (соединение 1-130)



[00370] Стадия 12-1, получение трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (100 мг, 1,0 экв., 0,17 ммоль, «Стадия 7-3, Пример 7») добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (65 мг, 1,0 экв., 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 мин, а затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (90 мг, 4,1 экв., 0,70 ммоль) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорид (25 мг, 1,2 экв., 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток (60 мг, 66%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 533,2, 535,2.

[00371] Стадия 12-2, получение (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида: к DCM (3,0 мл) трет-бутил(S)-(1-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (20 мг, 1,0 экв., 0,038 ммоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0,05% TFA) и ACN (15% ACN до включительно 27% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к TFA соли (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида (14,1 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 433,2, 435,2.

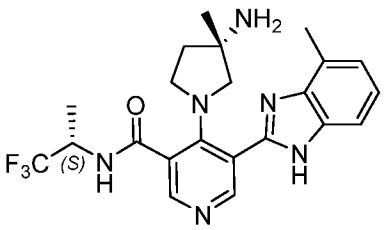
[00372] Стадия 12-3, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-

{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида: к MeOH (0,4 мл) раствору (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-5-(3,5-дифторфенил)никотинамида бис(2,2,2-трифторацетат) (11 мг, 1,0 экв., 0,017 ммоль) добавляли 25% метоксид натрия (0,038 мл, 10 экв., 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C всю ночь. При помощи LCMS наблюдали, что большая часть исходного вещества была превращена в требуемый продукт. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, добавляли 0,5 мл 25% метоксида натрия, и полученную смесь нагревали при 65°C еще 6 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным $NaHSO_4$ и солевым раствором, сушили и концентрировали. Оставшийся остаток объединяли с 2 н HCl в эфире (1,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали, а твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением HCl соли 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 429,4.

[00373] Следующие соединения получали подобно **примеру 12** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-176	445,2
1-177	481,2
1-178	471,2
1-179	475,2

Пример 13. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 2-11)



[00374] Стадия 13-1, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-

метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината: к смеси трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,50 г, 1,0 экв., 3,9 ммоль «Стадия 2-1, Пример 2»), 3-метилбензол-1,2-диамина (1,40 г, 2,9 экв., 11,0 ммоль) и метабисульфита натрия (1,50 г, 2,0 экв., 7,9 ммоль) добавляли DMSO (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (3:1) с получением трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (960 мг, 49%). MS $(M+H)^+$ = 486,2, 488,2.

[00375] Стадия 13-2, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината: к EtOH (10 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,0 экв., 0,822 ммоль) добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (68 мг, 0,10 экв., 0,083 ммоль) и триэтиламин (250 мг, 3,0 экв., 2,47 ммоль). Полученную смесь насыщали CO, а затем нагревали при 120°C в течение 12 часов при 20 бар CO. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (1:1). Это приводило к этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотинату (120 мг, 30,4%) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 480,3.

[00376] Стадия 13-3, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты: к EtOH (1,5 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината (100 мг, 1,0 экв., 0,209 ммоль) добавляли гидроксид натрия (125 мг, 15,0 экв., 3,13 ммоль) и воду (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 36 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем добавляли уксусную кислоту до значения pH приблизительно 5. Полученную смесь отделяли, и водный слой обрабатывали $NaHCO_3$ до значения pH приблизительно 7. Водный раствор промывали метанолом/DCM (1/10) трижды с удалением оставшегося исходного вещества. Водную фазу сушили в центробежной сушилке, и выпавшие соли удаляли. Водный слой концентрировали с получением 100 мг неочищенного продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 452,3.

[00377] Стадия 13-4, получение трет-бутил((S)-3-метил-1-(3-(4-метил-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты (70 мг, 1,0 экв., 0,16 ммоль) добавляли HATU (60 мг, 1,0 экв., 0,16 ммоль), (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (25 мг, 1,1 экв., 0,17 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (70 мг, 3,5 экв., 0,54 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Неочищенный продукт очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (35,0% ACN до включительно 42,0% за 6 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к TFA соли трет-бутил((S)-3-метил-1-(3-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (60 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ =547,3.

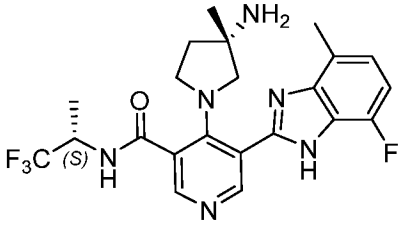
[00378] Стадия 13-5, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида: к DCM (3,0 мл) раствору трет-бутил((S)-3-метил-1-(3-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата 2,2,2-трифторацетата (60 мг, 1,0 экв., 0,091 ммоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC при следующих условиях: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм 10 нм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (26% ACN до включительно 38% за 6 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида (54,0 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ =447,2.

[00379] Следующие соединения получали подобно **примеру 13** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
2-1	379,2
2-2	405,3
2-3	393,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-4	419,2
2-5	421,3
2-6	427,2
2-7	433,2
2-8	409,2
2-9	395,2
2-10	447,2
2-24	451,2
2-25	441,5
2-27	461,5
2-28	449,3
2-31	419,2
2-32	461,3
2-33	445,3
2-34	453,3
2-35	445,3
2-36	447,4
2-37	445,5
2-38	433,5
2-39	431,0
2-40	461,3
2-41	473,3
2-42	445,3
2-43	445,3
2-44	473,7

Пример 14. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(7-фтор-4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 2-30)



[00380] Стадия 14-1, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-формилникотината: к MeOH (20 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,9 г, 1,0 экв., 4,9 ммоль, «Стадия 2-1, Пример 2») добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,30 г, 0,08 экв., 0,4 ммоль) и триэтиламин (1,5 г, 3,0 экв., 15 ммоль) при атмосферном CO. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов при 15 бар CO. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (2:1) с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-формилникотината (1,75 г, 97%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 364,1.

[00381] Стадия 14-2, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината: к смеси метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-формилникотината (130 мг, 1,0 экв., 0,358 ммоль), $Na_2S_2O_5$ (102 мг, 1,50 экв., 0,537 ммоль) и 3-фтор-6-метилбензол-1,2-диамина (100 мг, 1,99 экв., 0,713 ммоль) добавляли DMSO (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Неочищенные реакционные смеси очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, C18 120 g; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (30% ACN до включительно 80% за 8 мин); общая скорость потока, 70 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотинату (160 мг, 74%) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 484,3.

[00382] Стадия 14-3, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты: к смеси метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4- метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината (160 мг, 1,0 экв., 0,26 ммоль) и NaOH (160 мг, 15 экв., 4,0 ммоль) добавляли MeOH (5,0 мл) и воду (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли DCM/MeOH (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Это приводило к неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоте (110 мг, 89%) в виде желтого масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 470,2.

[00383] Стадия 14-4, получение трет-бутил((S)-1-(3-(7-фтор-4-метил-1H-

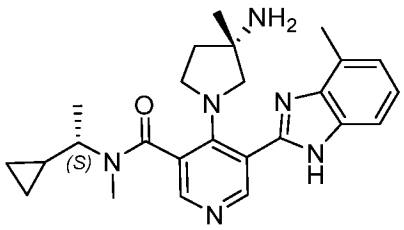
бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к NMP (3,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты (110 мг, 1,0 экв., 0,234 ммоль) добавляли HATU (134 мг, 1,50 экв., 0,352 ммоль) и DIEA (106 мг, 3,50 экв., 0,820 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 минут, а затем добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (53 мг, 1,50 экв., 0,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (30% ACN до включительно 70% за 8 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(3-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (60 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 565,4.

[00384] Стадия 14-5, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида: к DCM (2,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(3-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (60 мг, 1,0 экв., 0,11 ммоль) добавляли TFA (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали. Это приводило к TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(7-фтор-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида (45,3 мг, 62%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 465,2.

[00385] Следующие соединения получали подобно **примеру 14** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
2-45	491,2

Пример 15. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 2-29)



[00386] Стадия 15-1, получение 2-(5-бром-4-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-1H-бензо[d]имидазола: к смеси 5-бром-4-хлорникотинальдегида (250 мг, 1,0 экв., 1,13 ммоль) и 3-метилбензол-1,2-диамина (208 мг, 1,50 экв., 1,70 ммоль) добавляли DMSO (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к неочищенному 2-(5-бром-4-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-1H-бензо[d]имидазолу (320 мг, 44%) в виде коричневого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 322,1, 324,1.

[00387] Стадия 15-2, получение трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3- метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси 2-(5-бром-4-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-1H-бензо[d]имидазола (200 мг, 1,0 экв., 0,620 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (130 мг, 1,05 экв., 0,649 ммоль) добавляли MeCN (5,0 мл) и DIEA (0,34 мл, 3,12 экв., 1,93 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)- 3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (210 мг, 69,6%) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 486,0, 488,0.

[00388] Стадия 15-3, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината: из трет-бутил(S)-(1-(3-бром-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (210 мг, 1,0 экв., 0,432 ммоль) указанное в заголовке соединение (200 мг, 77%) получали с применением способа, подобного способу, описанному «Стадии 13-2, Примера 13». MS $(M+H)^+$ = 466,2.

[00389] Стадия 15-4, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты: из метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотината (200 мг, 1,0 экв., 0,33 ммоль) указанное в заголовке

соединение (140 мг, 94%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Стадии 13-3, Примера 13». MS $(M+H)^+$ = 452,2.

[00390] Стадия 15-5, получение трет-бутил((S)-1-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)никотиновой кислоты (65 мг, 1,0 экв., 0,14 ммоль) указанное в заголовке соединение (25 мг, 33%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Стадии 13-4, Примера 13». MS $(M+H)^+$ = 533,3.

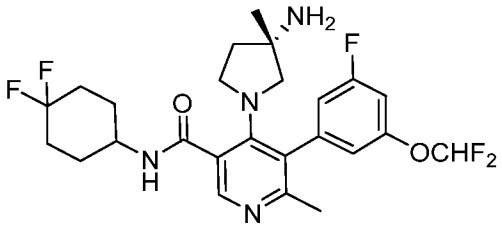
[00391] Стадия 15-6, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида: из трет-бутил((S)-1-(3-(((S)-1-циклопропилэтил)(метил)карбамоил)-5-(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (25 мг, 1,0 экв., 0,047 ммоль) указанное в заголовке соединение (25 мг, 33%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Стадии 13-5, Примера 13». MS $(M+H)^+$ = 433,3.

[00392] Следующие соединения получали подобно **примеру 15** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
2-12	391,3
2-13	405,3
2-14	419,3
2-15	417,3
2-16	433,4
2-17	469,3
2-18	447,3
2-19	433,3
2-20	433,3
2-21	419,3
2-22	405,3
2-23	419,3

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-26	471,3

Пример 16. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид (соединение 1-174)



[00393] Стадия 16-1, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината: к раствору в 1,4-диоксане (30 мл) этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (3,00 г, 1 экв., 7,82 ммоль, «Стадия 9-2, Пример 9») добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (20,0 г, 10 экв., 80 ммоль) (50% масса/масса в THF), Pd(amphos)Cl_2 (277 мг, 0,0501 экв., 391 мкмоль) и карбонат калия ((3,24 г, 3,00 экв., 23,4 ммоль) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (8/1) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината (3,02 г, 96%, 90% чистоты) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 364,2.

[00394] Стадия 16-2, получение этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината: к смеси этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината (900 мг, 1 экв., 2,48 ммоль) и 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-триона (1,18 г, 1,30 экв., 3,23 ммоль) добавляли AcOH (25 мл) и DCM (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHSO_3$ (100 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), промывали водой (2 × 100 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (2/1) с получением этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината (400 мг, 36,5%) в

виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 442,1, 444,1.

[00395] Стадия 16-3, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотината: к смеси этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилникотината ((400 мг, 1 экв., 904 мкмоль), (3-(дифторметокси)-5-фторфенил)бороновой кислоты (372 мг, 2,00 экв., 1,81 ммоль), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (59 мг, 0,10 экв., 91 мкмоль) и фосфата калия (576 мг, 3,00 экв., 2,71 ммоль) добавляли толуол (8,0 мл) и воду (0,8 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (3/1) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотината (270 мг, 57,0%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 524,2.

[00396] Стадия 16-4, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотиновой кислоты: к MeOH (4,0 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотината (270 мг, 1 экв., 516 мкмоль) добавляли LiOH (185 мг, 15,0 экв., 7,72 ммоль) и воду (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части MeOH, а оставшийся остаток разбавляли водой (5 мл). Добавляли насыщенный раствор $NaHSO_4$ до значения pH ~ 6,0. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотиновой кислоты (250 мг, 97,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 496,4.

[00397] Стадия 16-5, получение трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотиновой кислоты (80 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) добавляли HATU (92 мг, 1,5 экв., 0,24 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 4,0 экв., 0,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, а затем добавляли 4,4-дифторциклогексан-1-амина гидрохлорид (55 мг, 2,0 экв., 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа.

Неочищенный продукт очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (40,0% ACN до включительно 65,0% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (65 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 613,4.

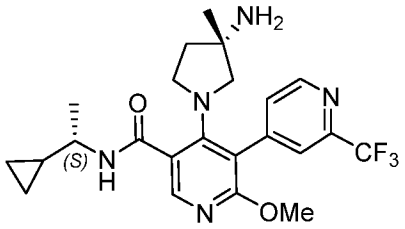
[00398] Стадия 16-5, получение (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотинамида: к DCM (3,0 мл) трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-метилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (65 мг, 1 экв., 0,11 ммоль) добавляли TFA (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали в вакууме с получением TFA соли (S)-4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3-(дифторметокси)-5-фторфенил)-6-метилникотинамида (62,2 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 513,2.

[00399] Следующие соединения получали подобно **примеру 16** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-171	491,1
1-172	485,2
1-173	463,2
1-181	465,2
1-223	445,2
1-224	431,2
1-230	429,1
1-231	477,1
1-232	459,1
1-233	451,2
1-242	444,1
1-243	468,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-255	424,2
1-256	410,2
1-257	462,2
1-258	448,2
1-268	484,3
1-269	456,2
1-272	417,2
1-275	462,1
1-276	445,1
1-277	467,2
1-278	433,2
1-279	443,1
1-280	435,3
1-287	459,2
1-288	415,2
1-289	431,2

Пример 17. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид (соединение 1-166)



[00400] Стадия 17-1, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината: к MeOH (10 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (2,0 г, 1 экв., 5,2 ммоль, «Стадия 9-1, Пример 9») добавляли метанолят натрия (2,4 г, 8,5 экв., 44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали AcOEt (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением метил(S)-4-(3-((трет-

бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (930 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 366,3.

[00401] Стадия 17-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотиновой кислоты: из метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (900 мг, 1,0 экв., 2,46 ммоль) указанное в заголовке соединение (865 мг) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Стадии 11-5, Примера 11». MS $(M+H)^+$ = 352,2.

[00402] Стадия 17-3, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (10 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метоксиникотиновой кислоты (900 мг, 1 экв., 2,56 ммоль) добавляли DIEA (1,0 г, 1,4 мл, 3,0 экв., 7,7 ммоль) и HATU (1,2 г, 1,2 экв., 3,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли (S)-1-циклопропилэтан-1-амина гидрохлорид (600 мг, 1,93 экв., 4,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire prep OBD 19*150 мм, 5 мкм C-01; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и ACN (40% ACN до включительно 80% за 7 мин); детектор 254 нм и 220 нм; скорость потока 20 мл/мин. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (700 мг, 65,3%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 420,2.

[00403] Стадия 17-4, получение трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DCM (4,0 мл) трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (700 мг, 1 экв., 1,67 ммоль) добавляли AcOH (20 мл) и 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (600 мг, 0,981 экв., 1,64 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционное неочищенное вещество гасили $NaHSO_3$ (10 мл) и экстрагировали AcOEt (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (500 мг, 60,1%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 500,2, 502,2.

[00404] Стадия 17-5, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-

циклопропилэтил)карбамоил)-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (70 мг, 1 экв., 0,14 ммоль), (2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (60 мг, 2,2 экв., 0,31 ммоль), Pd(dppf)Cl2 (10 мг, 0,097 экв., 14 мкмоль) и фосфата калия (90 мг, 3,0 экв., 0,42 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,2 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (5:1) с получением неочищенного продукта. Это вещество повторно очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire prep OBD 19*150 мм, 5 мкм C-01; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и MeCN (27% MeCN до включительно 47% за 7 мин); детектор, 254 нм; скорость потока 20 мл/мин. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (45 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 564,5.

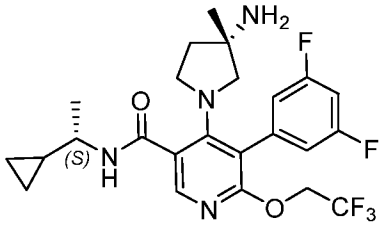
[00405] Стадия 17-6, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида: к DCM (3,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (45 мг, 1 экв., 80 мкмоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и сушили сублимацией в вакууме с получением TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 464,2.

[00406] Следующие соединения получали подобно **примеру 17** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-153	438,3
1-154	479,2
1-164	481,2
1-165	461,2

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-167	430,2
1-182	477,3
1-183	477,1
1-184	503,3
1-185	439,3
1-186	465,3
1-187	442,4
1-188	507,1

Пример 18. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-190)



[00407] Стадия 18-1, получение 1-трет-бутил((S)-1-(3-бром-2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,6 г, 1 экв., 4,5 ммоль, «Стадия 9-3, Пример 9») указанное в заголовке соединение (1,30 г) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Стадии 5-3, Пример 5». MS $(M+H)^+$ = 503,2.

[00408] Стадия 18-2, получение трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(3-бром-2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,3 г, 1 экв., 2,6 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (420 мг, 1,0 экв., 2,66 ммоль), K_3PO_4 (1,6 г, 2,9 экв., 7,5 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (180 мг, 0,11 экв., 276 мкмоль) добавляли толуол (20 мл) и воду (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (5:1) с получением трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,0 г, 72%) в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$ = 535,2.

[00409] Стадия 18-3, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(2-хлор-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (40 мг, 1 экв., 75 мкмоль), карбоната цезия (70 мг, 2,9 экв., 0,21 ммоль), 2,2,2-трифторэтан-1-ола (80 мг, 11 экв., 0,80 ммоль) и $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (8 мг, 0,1 экв., 9 мкмоль) и BINAP (15 мг, 0,32 экв., 24 мкмоль) добавляли толуол (2,0 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием DCM/MeOH (20:1) с получением трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (20 мг, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 599,4.

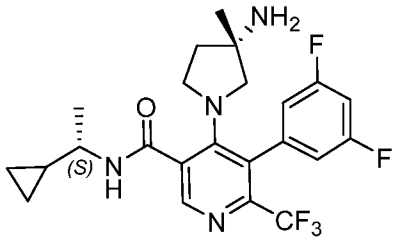
[00410] Стадия 18-4, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамида: к DCM (3,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (30 мг, 1 экв., 50 мкмоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire prep OBD 19*150 мм, 5 мкм C-01; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и ACN (15% ACN до включительно 38% за 7 мин); детектор, 254 нм. Это приводило к соли муравьиной кислоты 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинамида (21,6 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 499,2.

[00411] Следующие соединения получали подобно **примеру 18** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-191	457,2
1-200	539,2
1-201	553,3

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-202	567,4
1-203	511,3
1-204	525,3
1-205	539,3
1-246	461,2
1-247	475,1
1-264	489,2
1-265	503,3
1-266	487,2
1-267	507,2

Пример 19. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-189)



[00412] Стадия 19-1, получение трет-бутил(S)-(1-(5-формил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси 4-хлор-6-(трифторметил)никотинальдегида (100 мг, 1 экв., 477 мкмоль), трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (110 мг, 1,15 экв., 549 мкмоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (200 мг, 3,24 экв., 1,55 ммоль) добавляли MeCN (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (3/1) с получением трет-бутил(S)-(1-(5-формил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 56,1%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 374,1.

[00413] Стадия 19-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты: к смеси трет-бутил(S)-(1-(5-формил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (90 мг, 1 экв., 0,24 ммоль), 2-метилбут-2-ена (500 мг, 30 экв., 7,13 ммоль), $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (100 мг, 2,7 экв., 641 мкмоль) и хлорита натрия (36 мг, 1,7 экв., 0,40 ммоль) добавляли 2-метилпропан-

2-ол (2,0 мл) и воду (0,4 мл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Полученный раствор разбавляли насыщенным $NaHSO_4$ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это приводило к неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоте (95 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 390,1.

[00414] Стадия 19-3, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (95 мг, 1 экв., 0,24 ммоль) добавляли HATU (100 мг, 1,1 экв., 263 мкмоль) и DIEA (100 мг, 0,14 мл, 3,2 экв., 774 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, а затем добавляли (S)-1-циклопропилэтан-1-амина гидрохлорид (40 мг, 1,3 экв., 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Полученный раствор разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (2/1). Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (80 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 457,2.

[00415] Стадия 19-4, получение трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DCM (0,5 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (75 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) добавляли AcOH (2,5 мл) и 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (75 мг, 1,2 экв., 0,21 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционный раствор гасили насыщенным Na_2CO_3 (20 мл), а затем добавляли насыщенный $NaHSO_4$, пока значение pH не довели до 6~7. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), и органические слои объединяли. Органический слой промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным

эфиром (1:3) с получением трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (75 мг, 85%). MS $(M+H)^+$ = 535,2，537,2.

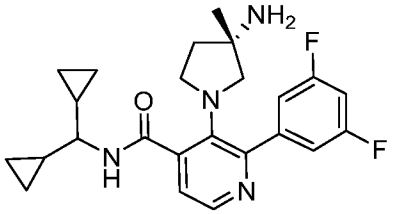
[00416] Стадия 19-5, получение трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(3-бром-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (30 мг, 1 экв., 56 мкмоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (20 мг, 2,3 экв., 0,13 ммоль), Pd(DtBPF)Cl2 (5,0 мг, 0,14 экв., 7,7 мкмоль) и K_3PO_4 (40 мг, 3,4 экв., 0,19 ммоль) добавляли толуол (1,0 мл) и воду (0,1 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (2/1). Неочищенный продукт снова очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (18,0% ACN до включительно 30,0% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (6,0 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 498,4.

[00417] Стадия 19-6, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида: к DCM (2,0 мл) трет-бутил((S)-1-(5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (6,0 мг, 1 экв., 11 мкмоль) добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Полученный раствор концентрировали и сушили сублимацией в вакууме. Это приводило к TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)никотинамида (4,5 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 469,2.

[00418] Следующие соединения получали подобно **примеру 19** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-189	469,2
1-195	485,2
1-197	488,3
1-198	471,1
1-199	455,2
1-206	478,3
1-208	464,2
1-209	469,2
1-210	483,2
1-211	519,2
1-212	483,2
1-213	469,2
1-214	505,2
1-215	487,2
1-216	471,2
1-217	485,2

Пример 20. 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамид (соединение 3-4)



[00419] Стадия 20-1, получение метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-хлоризоникотината: к раствору в 1,4-диоксане (10 мл) метил-2-хлор-3-фторизоникотината (431,5 мг, 1 экв., 2,276 ммоль) добавляли трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамат (21,13 мг, 1 экв., 105,5 мкмоль) и карбонат калия (786,4 мг, 2,5 экв., 5,691 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-70%) с получением метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-хлоризоникотината (501 мг, 59,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 370,3.

[00420] Стадия 20-2, получение метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотината: к смеси метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-хлоризоникотината (497 мг, 1 экв., 1,34 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (424 мг, 2 экв., 2,69 ммоль), карбоната калия (557 мг, 3 экв., 4,03 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (47,6 мг, 0,05 экв., 67,2 мкмоль) добавляли 1,4-диоксан (6,0 мл) и воду (0,7 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-30%) до метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотината (550 мг, 91,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 448,0.

[00421] Стадия 20-3, получение (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотиновой кислоты: к раствору метил(S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотината (580 мг, 1 экв., 1,30 ммоль) в THF/H_2O (4:1) добавляли гидроксид лития (310 мг, 10 экв., 13,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Реакционное неочищенное вещество подкисляли насыщенным $NaHSO_4$, экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенной (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотиновой кислоты (510 мг, 90,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 434,4.

[00422] Стадия 20-4, получение трет-бутил(S)-(1-(4-((дициклопропилметил)карбамоил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (0,5 мл) раствору (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотиновой кислоты (30 мг, 1 экв., 69 мкмоль) добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (39 мг, 1,5 экв., 0,10 ммоль), дициклопропилметанамина гидрохлорид (15 мг, 1,5 экв., 0,10 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (36 мг, 48 мкл, 4 экв., 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил(S)-(1-(4-((дициклопропилметил)карбамоил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата. Это вещество

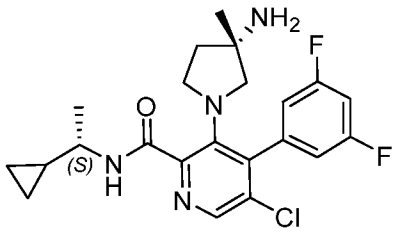
использовали на следующей стадии без очистки.

[00423] Стадия 20-5, получение (S)-3-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(дициклопропилметил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотинамида: к DCM (0,6 мл) раствору неочищенного трет-бутил(S)-(1-(4-((дициклопропилметил)карбамоил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата добавляли TFA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток перемешивали в 2,0 н HCl в эфире (1,0 мл) в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением HCl соли (S)-3-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-(дициклопропилметил)-2-(3,5-дифторфенил)изоникотинамида. MS $(M+H)^+$ = 427,4.

[00424] Следующие соединения получали подобно **примеру 20** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
3-1	401,5
3-2	415,6
3-3	437,3
3-5	427,4
3-6	428,8
3-7	468,2
3-8	401,3

Пример 21. 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамид (соединение 4-1)



[00425] Стадия 21-1, получение 5-хлор-3-фторпиколинонитрила: к смеси 2-бром-

5-хлор-3-фторпиридина (5,00 г, 1 экв., 23,8 ммоль), цианида цинка (II) (1,67 г, 0,599 экв., 14,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (246 мг, 0,0100 экв., 238 мкмоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (275 мг, 0,0200 экв., 475 мкмоль) добавляли DMF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2 × 100 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (5/1) с получением 5-хлор-3-фторпиколинонитрила (2,80 г, 75,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,54 (dd, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H).

[00426] Стадия 21-2, получение 5-хлор-3-фтор-4-йодпиколинонитрила: к смеси диизопропиламина (1,86 г, 1,20 экв., 18,4 ммоль) в THF (80 мл) добавляли н-бутиллитий (1,18 г, 7,4 мл, 1,20 экв., 18,4 ммоль) (2,5 M в н-гексане) при -78°C в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 25 мин, а затем по каплям добавляли 5-хлор-3-фторпиколинонитрил (2,40 г, 1 экв., 15,3 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. При -78°C быстро добавляли раствор йода (5,84 г, 1,50 экв., 23,0 ммоль) в THF (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили 200 мл раствора $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Это приводило к неочищенному 5-хлор-3-фтор-4-йодпиколинонитрилу (4,10 г, 73%, LCMS 77% чистоты) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00427] Стадия 21-3, получение 5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)-3-фторпиколинонитрила: к смеси неочищенного 5-хлор-3-фтор-4-йодпиколинонитрила (1,00 г, 1 экв., 2,7 ммоль, 77% чистоты), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (860 мг, 2,0 экв., 5,45 ммоль), фосфата калия (2,00 г, 3,5 экв., 9,42 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (270 мг, 0,15 экв., 414 мкмоль) добавляли толуол (15 мл) и воду (1,5 мл) в атмосферном азоте. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 5 часов. Полученную смесь очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (4/1). Это приводило к 5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)-3-фторпиколинонитрилу (546 мг, 52%) (70% чистоты) в виде желтого масла.

[00428] Стадия 21-4, получение трет-бутил(S)-(1-(5-хлор-2-циано-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси 5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)-3-фторпиколинонитрила (546 мг, 1 экв., 1,4 ммоль), трет-бутил(S)-(3-

метилпирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 1,4 экв., 2,00 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (740 мг, 4,0 экв., 5,73 ммоль) добавляли MeCN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (5/1) с получением трет-бутил(S)-(1-(5-хлор-2-циано-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (440 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 449,2, 451,2.

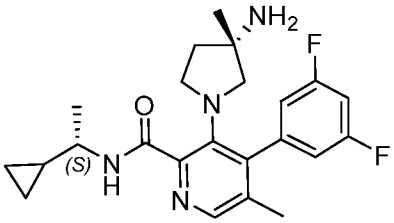
[00429] Стадия 21-5, получение (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)пиколиновой кислоты: к EtOH (2,5 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(5-хлор-2-циано-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (200 мг, 1 экв., 446 мкмоль) добавляли гидроксид калия (250 мг, 10,0 экв., 4,46 ммоль) и воду (1,25 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), значение pH доводили до 5~6 добавлением насыщенного $NaHSO_4$ и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)пиколиновой кислоте (102 мг, 37%, 75% чистоты) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 468,3.

[00430] Стадия 21-6, получение трет-бутил((S)-1-(5-хлор-2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору (S)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)пиколиновой кислоты (102 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) добавляли DIEA (85 мг, 4,0 экв., 0,66 ммоль), HATU (93 мг, 1,5 экв., 0,24 ммоль) и (S)-1-циклопропилэтан-1-амина гидрохлорид (40 мг, 2,0 экв., 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (70% ACN до включительно 90% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(5-хлор-2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (32 мг, 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 535,3.

[00431] Стадия 21-7, получение 3-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-N-((S)-1-циклопропилэтил)-4-(3,5-дифторфенил)пиколинамида: к DCM (1,0 мл)

раствору трет-бутил((S)-1-(5-хлор-2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (15 мг, 1 экв., 28 мкмоль) добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали в вакууме. Это приводило к TFA соли 3-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-N-((S)-1-циклопропилэтил)-4-(3,5-дифторфенил)пиколинамида (15,9 мг, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 435,1.

Пример 22. 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-карбоксамид (соединение 4-2)

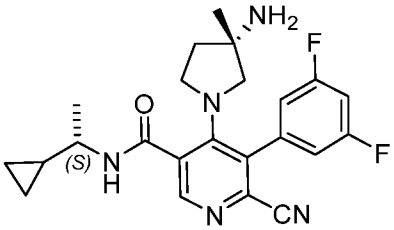


[00432] Стадия 22-1, получение трет-бутил((S)-1-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил((S)-1-(5-хлор-2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (15 мг, 1 экв., 28 мкмоль, «Стадия 21-6, Пример 21») 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (35 мг, 9,9 экв., 0,28 ммоль) (50% масса/масса в THF) $Pd(Amphos)Cl_2$ (2,0 мг, 0,10 экв., 2,8 мкмоль) и карбоната калия (12 мг, 3,1 экв., 87 мкмоль) добавляли 1,4-диоксан (0,5 мл) в атмосферном азоте. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром/EtOAc (3/1). Полученное вещество дополнительно повторно очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (50% ACN до включительно 85% за 7 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (10 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 515,4.

[00433] Стадия 22-2, получение 3-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиколинамида: к DCM (2,0 мл) трет-

бутил((S)-1-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-3-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (10 мг, 1 экв., 19 мкмоль) добавляли TFA (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали в вакууме. Это приводило к TFA соли 3-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1-циклопропилэтил)-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиколинамида (9,0 мг, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 414,2.

Пример 23. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-77)



[00434] <u>Стадия 23-1, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата:</u> к смеси 4,6-дихлорникотинальдегида (5,0 г, 1 экв., 28 ммоль), трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (6,0 г, 1,1 экв., 30 ммоль) и TEA (9,0 г, 12 мл, 3,1 экв., 89 ммоль) добавляли DMF (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейным эфиром (1/3) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (3,4 г, 35%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 340,1, 342,1.

[00435] <u>Стадия 23-2, получение трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата:</u> к раствору в уксусной кислоте (40 мл) трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (3,4 г, 1 экв., 10 ммоль) порционно добавляли NBS (2,0 г, 1,1 экв., 11 ммоль) при 10°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейным эфиром (1/4) с получением трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (2,3 г,

55%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 418,0, 420,0.

[00436] Стадия 23-3, получение трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(3-бром-2-хлор-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (2,3 г, 1 экв., 5,5 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (800 мг, 0,92 экв., 5,07 ммоль), фосфата калия (3,7 г, 3,2 экв., 17 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (370 мг, 0,10 экв., 568 мкмоль) добавляли толуол (92 мл) и воду (9,2 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейным эфиром (1:2) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,7 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 452,2, 454,2.

[00437] Стадия 23-4, получение трет-бутил(S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к смеси трет-бутил(S)-(1-(2-хлор-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (1,7 г, 1 экв., 3,8 ммоль), цианида цинка (II) (900 мг, 2,0 экв., 7,66 ммоль), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (400 мг, 0,10 экв., 386 мкмоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (440 мг, 0,20 экв., 760 мкмоль) добавляли DMF (20 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при микроволновом облучении при 135°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейным эфиром (1/1) с получением трет-бутил(S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (720 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 443,1.

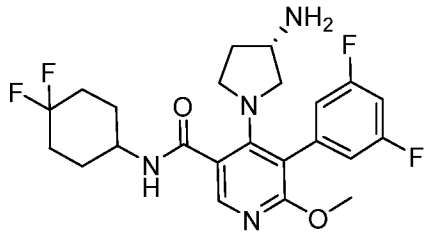
[00438] Стадия 23-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к раствору в 2-метилпропан-2-оле (10 мл) трет-бутил(S)-(1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-формилпиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (720 мг, 1 экв., 1,63 ммоль) добавляли дигидрофосфат натрия дигидрат (800 мг, 3,15 экв., 5,13 ммоль), 2-метилбут-2-ен (3,4 г, 30 экв., 48 ммоль), хлорит натрия (300 мг, 2,04 экв., 3,32 ммоль) и воду (3,3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHSO_4$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенной (S)-4-(3-((трет-

бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (670 мг, 89,8%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 459,2.

[00439] Стадия 23-6, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: из (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (70 мг, 1,0 экв., 0,15 ммоль) указанное в заголовке соединение (54 мг, 67%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 5, Стадия 5-6». MS $(M+H)^+$ = 526,3.

[00440] Стадия 23-7, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида: из трет-бутил((S)-1-(2-циано-5-(((S)-1-циклопропилэтил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (54 мг, 1,0 экв., 0,10 ммоль) HCl соль указанного соединения (28 мг, 67%) получали с применением способа, подобного способу, описанному в «Примере 5, Стадия 5-7». MS $(M+H)^+$ = 426,3.

Пример 24. 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид (соединение 1-150)



[00441] Стадия 24-1, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-хлорникотината: к смеси метил-4,6-дихлорникотината (1,20 г, 1 экв., 5,82 ммоль) и MeCN (7,0 мл) добавляли трет-бутил(S)-пирролидин-3-илкарбамат (1,19 г, 1,1 экв., 6,41 ммоль) и DIPEA (2,26 г, 3,1 мл, 3 экв., 17,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (2,07 г, 97%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 356,2.

[00442] Стадия 24-2, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината: к смеси MeOH (3,0 мл) и

метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (2,0 г, 1 экв., 5,6 ммоль) добавляли раствор метоксида натрия в MeOH (25% масс., 13 мл, 10 экв., 56 ммоль). Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 6 часов. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, разбавляли насыщенным NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (1,15 г, 58%) в виде прозрачного масла. $(M+H)^+$ = 352,3.

[00443] Стадия 24-3, получение метил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината: к DMF (5 мл) раствору метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (1,15 г, 1 экв., 3,27 ммоль) порционно добавляли NBS (699 мг, 1,2 экв., 3,93 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-75%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (5 мл), добавляли твердый NaCl (15 г) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток повторно очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-50%) с получением метил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (801 мг, 57%) в виде прозрачного масла. $(M+H)^+$ = 430,3, 432,3.

[00444] Стадия 24-4, получение метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината: к раствору в 1,4-диоксане (7,0 мл) метил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-6-метоксиникотината (760 мг, 1 экв., 1,77 ммоль) добавляли (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (837 мг, 3 экв., 5,30 ммоль), карбонат калия (976 мг, 4 экв., 7,06 ммоль), $Pd(amphos)Cl_2$ (62,5 мг, 0,05 экв., 88,3 мкмоль) и воду (0,7 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината (631 мг, 77,1%) в виде масла с высоким содержанием смолистых веществ. MS $(M+H)^+$ = 464,4.

[00445] Стадия 24-5, получение (S)-4-(3-((трет-

бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты: к MeOH (5,0 мл) раствору метил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотината (631 мг, 1 экв., 1,36 ммоль) добавляли гидроксид лития гидрат (628 мг, 11 экв., 15,0 ммоль) и воду (0,5 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 24 часов. Полученную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным $NaHSO_4$, сушили и концентрировали с получением (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты (580 мг, 94,8%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 450,2.

[00446] Стадия 24-6, получение трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата: к раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 1 экв., 67 мкмоль) и 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата (V) (38 мг, 1,5 экв., 0,10 ммоль) в DMF добавляли 4,4-дифторциклогексан-1-амина гидрохлорид (17 мг, 1,5 экв., 0,10 ммоль) и DIPEA (35 мг, 47 мкл, 4 экв., 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали с получением 38 мг неочищенного продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 567,1.

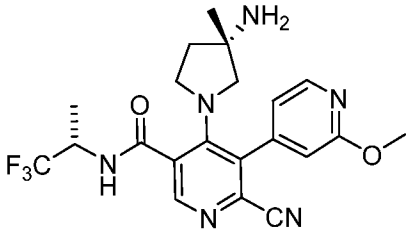
[00447] Стадия 24-7, получение (S)-4-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотинамида: к DCM (0,6 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)-2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (38 мг, 1 экв., 67 мкмоль) добавляли TFA (0,7 г, 0,5 мл, 102 экв., 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и сушили в вакууме. Оставшийся остаток обрабатывали 2,0 н HCl в эфире (1,0 мл) в течение 1 часа и концентрировали с получением HCl соли (S)-4-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксиникотинамида в виде белого твердого вещества (32 мг, 88%). MS $(M+H)^+$ = 467,1.

[00448] Следующие соединения получали подобно **примеру 24** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им

могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-196	433,3

Пример 25. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид (соединение 1-170)



[00449] Стадия 25-1, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксилата: к смеси этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (100 мг, 1 экв., 221 мкмоль, «Стадия 5-3, Пример 5»), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (50 мг, 1,5 экв., 0,33 ммоль), фосфата калия (150 мг, 3,20 экв., 707 мкмоль) и $Pd(DTBPF)Cl_2$ (20 мг, 0,14 экв., 31 мкмоль) добавляли толуол (2,0 мл) и воду (0,2 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/2). Это приводило к этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксилату (70 мг, 66%) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 482,2.

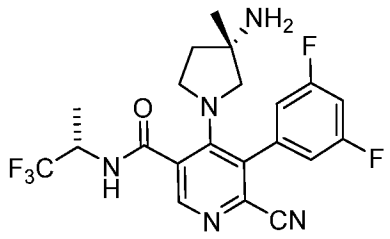
[00450] Стадия 25-2, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоновой кислоты: к MeOH (2,0 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксилата (70 мг, 1 экв., 0,15 ммоль) добавляли LiOH (40 мг, 11 экв., 1,7 ммоль) и воду (0,2 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток разбавляли водой (30 мл), и значение pH доводили до 6~7 с применением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Это

приводило к неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоновой кислоте (50 мг, 76%) в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$ = 454,2.

[00451] Стадия 25-3, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-2'-метокси-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (2,0 мл) раствору добавляли (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоновую кислоту (50 мг, 1 экв., 0,11 ммоль), 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (45 мг, 1,1 экв., 0,12 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (50 мг, 3,5 экв., 0,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин, а затем добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (25 мг, 1,5 экв., 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (22,0% ACN до включительно 35,0% за 6 мин); общая скорость потока, 20 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-циано-2'-метокси-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (20 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 549,3.

[00452] Стадия 25-4, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида: к DCM (2 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(2-циано-2'-метокси-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-[3,4'-бипиридин]-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (20 мг, 1 экв., 36 мкмоль) добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и сушили при лиофилизации. Это приводило к TFA соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-2-циано-2'-метокси-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида (18,1 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 449,1.

Пример 26. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-192)



[00453] Стадия 26-1, получение этил-4-хлор-6-цианоникотината: к смеси этил-4,6-дихлорникотината (100 г, 1 экв., 454 ммоль), цианида цинка (II) (32,0 г, 0,60 экв., 273 ммоль), аддукта трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформа (4,71 г, 0,010 экв., 4,55 ммоль) и (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (5,26 г, 0,020 экв., 9,09 ммоль) добавляли DMF (800 мл) в атмосферном азоте. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (3000 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 1000 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3 × 1500 мл) и солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром /EtOAc/DCM=10/1/1. Это приводило к этил-4-хлор-6-цианоникотинату (68,0 г, 0,23 моль, 50%, 70% чистоты) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 211,1, 212,1.

[00454] Стадия 26-2, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината: к MeCN (200 мл) раствору этил-4-хлор-6-цианоникотината (15 г, 1 экв., 71 ммоль) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (10 г, 0,92 экв., 66 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамат (30 г, 2,1 экв., 0,15 моль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (16,0 г, 42,7 ммоль, 60%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 375,1.

[00455] Стадия 26-3, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-6-цианоникотината: к AcOH (130 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-цианоникотината (13,0 г, 1 экв., 34,7 ммоль) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (14 г, 3,0 экв., 0,10 моль). Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 3 часов. Реакционное неочищенное вещество гасили водным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (3 × 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме.

Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/4) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-6-цианоникотината (8,2 г, 20 ммоль, 58%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 409,2.

[00456] Стадия 26-4, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината: к смеси этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-хлор-6-цианоникотината (7,5 г, 1 экв., 18 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (8,5 г, 2,9 экв., 54 ммоль), карбоната калия (7,6 г, 3,0 экв., 55 ммоль) и Pd(amphos)Cl_2 (800 мг, 0,062 экв., 1,13 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (80 мл) и воду (8 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейным эфиром (1:5) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината (5,2 г, 11 ммоль, 58%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 487,3.

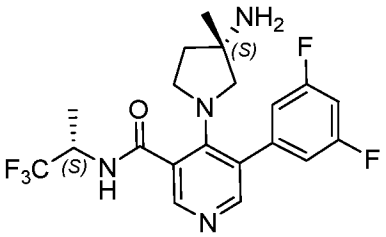
[00457] Стадия 26-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты: к MeOH (60 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотината (5,2 г, 1 экв., 11 ммоль) добавляли LiOH (2,6 г, 10 экв., 0,11 моль) и воду (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционное неочищенное вещество гасили водным $NaHSO_4$ и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (3,7 г, 8,1 ммоль, 76%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 459,3.

[00458] Стадия 26-6, получение трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к NMP (7,0 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (500 мг, 1 экв., 1,09 ммоль) добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (430 мг, 1,04 экв., 1,13 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (550 мг, 3,90 экв., 4,26 ммоль) и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина

гидрохлорид (200 мг, 1,23 экв., 1,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли насыщенным Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением неочищенного продукта. Это вещество повторно очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (45,0% до включительно 85,0% за 8 мин); общая скорость потока, 70 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это приводило к трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (360 мг, 59,6%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 554,2.

[00459] Стадия 26-7, получение 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида: 4,0 M HCl в диоксане (10 мл) добавляли в трет-бутил((S)-1-(2-циано-3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамат с перемешиванием. Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и сушили при лиофилизации (дважды). Это приводило к HCl соли 4-((S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)никотинамида (317,4 мг, 86,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 454,2.

Пример 27. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-54)

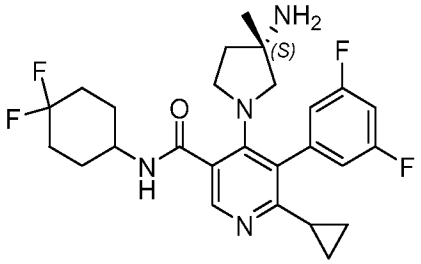


[00460] Стадия 27-1, получение трет-бутил((S)-1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата: к DMF (1,3 мл) раствору (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (57 мг, 1 экв., 0,132 ммоль, «Стадия 3-2, Пример 3») добавляли 2-(3H-[1.2.3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (60 мг, 1,20 экв., 0,159 ммоль), N-этил-N-

изопропилпропан-2-амин (0,222 мл, 10,1 экв., 1,33 ммоль) и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (120 мг, 6,0 экв., 0,793 ммоль) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным NH_4Cl, $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0-100%) с получением трет-бутил((S)-1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (62 мг, 89,0%) в виде белого порошка. (MS $(M+H)^+$ = 529,3.

[00461] Стадия 27-2, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида: к DCM (1,0 мл) раствору трет-бутил((S)-1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (62 мг, 1,0 экв., 0,12 ммоль) добавляли TFA (0,40 мл, 44 экв., 5,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием MeCN (0,1% TFA)/водой (0,1% TFA) (5-35%). Чистые фракции объединяли, концентрировали, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (3 мл), добавляли твердый NaCl (5 г) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали 1,0 M HCl в этилацетате (0,2 мл) с получением HCl соли 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида (28 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 429,3.

Пример 28. 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамид (соединение 1-281)



[00462] Стадия 28-1, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината: к ACN (10 мл) раствору этил-4,6-дихлорникотината (1,0 г, 1 экв., 4,5 ммоль) и трет-бутил(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (920 мг, 1,0 экв., 4,59 ммоль) по каплям добавляли DIEA (2,0 г, 2,7 мл, 3,4 экв.,

15 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционное неочищенное вещество фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного соединения (1,5 г, 3,9 ммоль, 86%) в виде белого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 384,2.

[00463] Стадия 28-2, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропилникотината: к THF (5 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-хлорникотината (500 мг, 1 экв., 1,30 ммоль) добавляли бромид цинка (II) (150 мг, 0,511 экв., 666 мкмоль), три-трет-бутилфосфан (60 мг, 0,23 экв., 0,30 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,10 экв., 0,13 ммоль) в атмосферном азоте. По каплям добавляли циклопропилмагния бромид (1,0 M, 6 мл, 5 экв., 6 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. Реакционное неочищенное вещество гасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропилникотината (230 мг, 591 мкмоль, 45,3%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 390,1.

[00464] Стадия 28-3, получение этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропилникотината: этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропилникотинат (230 мг, 1 экв., 591 мкмоль) объединяли с AcOH (6 мл) и DCM (1,2 мл), а затем порционно добавляли 1,3,5-трибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (320 мг, 1,48 экв., 875 мкмоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. Реакционное неочищенное вещество гасили насыщенным $NaHSO_3$ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1/3) с получением этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропилникотината (130 мг, 278 мкмоль, 47,0%) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 468,1, 470,1.

[00465] Стадия 28-4, получение этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотината: к раствору в толуоле (2 мл) этил(S)-5-бром-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-

ил)-6-циклопропилникотината (120 мг, 1 экв., 256 мкмоль) добавляли (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (80 мг, 2,0 экв., 0,51 ммоль), K_3PO_4 (160 мг, 2,94 экв., 754мкмоль), Pd(DTBPF)Cl_2 (18 мг, 0,11 экв., 28 мкмоль) и воду (0,2 мл) в атмосферном азоте. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, а оставшийся остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотината (103 мг, 205 мкмоль, 80,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 502,2.

[00466] <u>Стадия 28-5, получение (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты</u>: к MeOH (5 мл) раствору этил(S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотината (103 мг, 1 экв., 205 мкмоль) добавляли NaOH (80 мг, 9,7 экв., 2,0 ммоль) и воду (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и разбавляли водой. Насыщенный $NaHSO_4$ добавляли до значения pH = 4~5. Полученную смесь экстрагировали DCM (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (80 мг, 0,17 ммоль, 82,0%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$ = 474,2.

[00467] <u>Стадия 28-6, получение трет-бутил(S)-(1-(2-циклопропил-5-((4,4-дифторциклогексил) карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата:</u> к DMF (2 мл) раствору неочищенной (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпирролидин-1-ил)-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (20 мг, 1 экв., 42 мкмоль) добавляли DIEA (2,0 г, 2,7 мл, 3,4 экв., 15ммоль) и HATU (20 мг, 1,2 экв., 53 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, а затем добавляли 4,4-дифторциклогексан-1-амин (20 мг, 3,5 экв., 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Реакционное неочищенное вещество (5 мл) очищали методом преп-HPLC с применением следующих условий: колонка, SunFine prep OBD 19*150 мм, 5 мкм C-01; подвижная фаза, вода (0,05% FA) и ACN (27% ACN до включительно 47% за 7 мин); детектор 254 и 220 нм; скорость потока, 20 мл/мин. Это приводило к трет-бутил(S)-(1-(2-циклопропил-5-((4,4-

дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамату (11 мг, 19 мкмоль, 44%) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 591,1.

[00468] Стадия 28-7, получение 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида: к DCM (3 мл) раствору трет-бутил(S)-(1-(2-циклопропил-5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-ил)карбамата (12 мг, 1 экв., 20 мкмоль) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, а оставшийся остаток сушили сублимацией водой и ACN с получением TFA соли 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-N-(4,4-дифтор циклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида (10,1 мг, 14,1 мкмоль, 69%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 491,2.

[00469] Следующие соединения получали подобно **примеру 28** с соответствующими замещающими реагентами и субстратами на различных стадиях, и им могут быть необходимы дополнительные модификации функциональной группы хорошо известными химическими реакциями с соответствующими реагентами. Могут быть получены различные соли, такие как соль HCl, или муравьиной кислоты, или TFA.

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
1-290	469,2

Пример A-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

[00470] Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения при помощи инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Подходящий буфер необязательно добавляли, а также необязательную кислоту или основания для регулирования значения pH. Смесь включали в единичную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример A-2: Пероральный раствор

[00471] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли добавляли к воде (с необязательным(и) солюбилизатором(рами), необязательным(и) буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными веществами) с получением 20

мг/мл раствора.

Пример А-3: Пероральная таблетка

[00472] Таблетку получали смешиванием 20-50% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки получали прямым прессованием. Общая масса прессованных таблеток поддерживалась при 100-500 мг.

Пример А-4: Пероральная капсула

[00473] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошкообразной смесью. Смесь включали в единицу дозирования для пероральной доставки, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

[00474] В соответствии с другим вариантом осуществления 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу 4 размера или капсулу 1 размера (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример В-1:

Анализы SSTR

Приготовление мембраны:

[00475] Фракции неочищенных мембран получали из клеток яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующих один из пяти подтипов рецептора соматостатина человека или грызунов. Клетки выращивали до 85-100% конфлюентности на стандартных чашках для культивирования тканей в среде для роста DM-MEM (Gibco) со следующими добавками: 10% эмбриональная бычья сыворотка (Gibco), 100 Ед./мл пенициллина (Gibco), 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco), 10 мМ HEPES (Gibco), 0,5 мг/мл G-418 (Gibco). Для приготовления мембран клетки промывали один раз 1X забуференным фосфатом физиологическим раствором Дульбекко (Gibco), содержащим 10 мМ HEPES (Gibco), затем один раз безнатриевым буфером для связывания (50 мМ Tris Base, 5 мМ $MgC1_2$-$6H_2O$ и 1 мМ EGTA, доведенным до pH 7,8). Затем клетки соскребали в буфер для связывания, содержащий коктейль ингибиторов протеаз (100 мкг/мл пепстатина A (Sigma), 50 мкг/мл лейпептина (Sigma), 25 мкг/мл апротинина (Sigma) и 10 мг/мл бацитрацина (USB

Corporation). Клетки центрифугировали при 43500 × g, гомогенизировали и полученные мембраны собирали центрифугированием при 67000 × g. Затем мембраны ресуспендировали в буфере для связывания, содержащем коктейль ингибиторов протеаз, с использованием стеклянного гомогенизатора Даунса.

Функциональные анализы

[00476] Общий обзор: все пять подтипов SSTR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), которые приводят к снижению внутриклеточной циклической AMP (cAMP) при активации агонистом. Таким образом, измерение внутриклеточных уровней cAMP можно использовать для определения того, являются ли соединения по настоящему изобретению агонистами подтипов SSTR (John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson and Roland Seifert, *Current Protocols in Pharmacology,* 2005, 2.2.1-2.2). Один пример анализа внутриклеточной cAMP описано ниже.

Протокол анализа cAMP для SST2R:

[00477] За четыре дня до анализа 5000 клеток яичников китайских хомячков (CHO-K1, ATCC #CCL-61), стабильно экспрессирующих подтип 2 рецептора соматостатина человека, помещали в каждую лунку 96-луночного планшета, обработанного для культивирования тканей в среде для выращивания Хэма F12 (ThermoFisher #10-080-CM) с добавлением 10% донорской бычьей сыворотки (Gemini Bio-Products #100-506), 100 ЕД./мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 2 мМ L-глутамина (Gemini Bio-Products №400-110) и 0,2 мг/мл гигромицина B (GoldBio №31282-04-9). Клетки культивировали при 37°C, 5% CO_2 и 95% влажности. В день анализа среду аспирировали и клетки обрабатывали 50 мкл 1,6 мкМ NKH477 (Sigma №N3290) совместно с различными разбавлениями соединений по настоящему изобретению в буфере для анализа [1x сбалансированный солевой раствор Хенкса (ThermoFisher №SH3058802), 0,5 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% альбумина бычьей сыворотки, 0,2 мМ 3-изобутил-1-метиксантин (IBMX, VWR №200002-790)]. Клетки инкубировали в течение 20 минут при 37°C (конечная концентрация соединений по настоящему изобретению в типичном случае составляет 0-10000 нМ). Клетки обрабатывали 50 мкл буфера для лизиса (набор HRTF для определения cAMP, Cisbio). Лизат переносили в 384-луночные планшеты, добавляли набор для детекции cAMP и визуализирующие антитела и инкубировали в течение 1-24 часов при комнатной температуре. Флуоресцентный сигнал с временным разрешением считывали с помощью многопланшетного ридера Tecan M1000Pro. Концентрации внутриклеточного cAMP рассчитывали на основании регрессии с помощью стандартной кривой и откладывали на графике в зависимости от концентрации соединений по настоящему изобретению и EC_{50} соединений рассчитывали с помощью стандартных способов. Все манипуляции с данными

выполняли в GraphPad Prism v6 или v7.

Протокол анализа cAMP для SST5R:

[00478] За четыре дня до анализа 2000 клеток яичника китайского хомячка (CHO-K1, ATCC №CCL-61), стабильно экспрессирующих рецептор соматостатина человека 5 подтипа, высевали в каждую лунку 96-луночного планшета, обработанного культурой для роста тканей, в среде для выращивания Хэма F12 (ThermoFisher №10-080-CM) с добавлением 10% донорской бычьей сыворотки (Gemini Bio-Products №100-506), 100 Ед./мл пенициллина; 100 г/мл стрептомицина; 2 мМ L-глютамина (Gemini Bio-Products №400-110) и 0,25 мг/мл сульфата G418 (GoldBio №108321-42-2). Клетки культивировали при 37 °C, 5% CO_2 и 95% влажности. В день анализа среду аспирировали и клетки обрабатывали 50 мкл 1,6 мкМ NKH477 (Sigma №N3290) совместно с различными разбавлениями соединений по настоящему изобретению в буфере для анализа [1 × сбалансированный солевой раствор Хенкса (ThermoFisher №SH3058802), 0,5 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% альбумина бычьей сыворотки, 0,2 мМ 3-изобутил-1-метиксантин (IBMX, VWR №200002-790)]. Клетки инкубировали в течение 20 минут при 37°C (конечная концентрация соединений по настоящему изобретению в типичном случае составляет 0-10000 нМ). Клетки обрабатывали 50 мкл буфера для лизиса (набор HRTF cAMP, Cisbio) в течение 30 минут и затем лизат разбавляли до 250 мкл аналитическим буфером. Лизат переносили в 384-луночные планшеты, добавляли набор для детекции cAMP и визуализирующие антитела и инкубировали в течение 1-24 часов при комнатной температуре. Флуоресцентный сигнал с временным разрешением считывали с помощью многопланшетного ридера Tecan M1000Pro. Концентрации внутриклеточного cAMP рассчитывали на основании регрессии с помощью стандартной кривой и откладывали на графике в зависимости от концентрации соединений по настоящему изобретению и EC_{50} соединений рассчитывали с применением стандартных способов. Все манипуляции с данными выполняли в GraphPad Prism v6 или v7.

[00479] Иллюстративная биологическая активность соединений продемонстрирована в следующих таблицах путем оценки ингибирования активности cAMP посредством рецепторов SST человека.

[00480] В Табл. A продемонстрирована иллюстративная биологическая активность соединений путем оценки ингибирования активности cAMP посредством рецептора SST5 человека, где среднее значение EC_{50} составляет < 10 нМ; b означает, что EC_{50} составляет от 10 до 100 нМ; c означает, что EC_{50} составляет от 100 до 1000 нМ; d означает, что EC_{50} > 1000 нМ.

Таблица A: Активность SST5 типичных представителей

Соед. №	Активность SST5
1-1	a
1-2	b
1-3	a
1-4	a
1-5	a
1-6	a
1-7	c
1-8	c
1-9	c
1-10	b
1-11	a
1-12	a
1-13	a
1-14	a
1-15	a
1-16	a
1-17	a
1-18	b
1-19	a
1-20	a
1-21	a
1-22	a
1-23	b
1-24	a
1-25	a
1-26	a
1-27	a
1-28	b
1-29	b
1-30	a
1-31	a
1-32	a

Соед. №	Активность SST5
1-33	a
1-34	a
1-35	a
1-36	b
1-37	b
1-38	a
1-39	c
1-40	b
1-41	a
1-42	a
1-43	a
1-44	a
1-45	a
1-46	a
1-47	a
1-48	a
1-49	a
1-50	a
1-51	a
1-52	a
1-53	a
1-54	a
1-55	a
1-56	a
1-57	a
1-58	a
1-59	a
1-60	a
1-61	a
1-62	a
1-63	b
1-64	a

Соед. №	Активность SST5
1-65	a
1-66	a
1-67	a
1-68	a
1-69	a
1-70	a
1-71	a
1-72	a
1-73	a
1-74	a
1-75	c
1-76	a
1-77	a
1-78	a
1-79	a
1-80	c
1-81	a
1-82	a
1-83	a
1-84	a
1-85	a
1-86	a
1-87	a
1-88	a
1-89	a
1-90	a
1-91	a
1-92	a
1-93	a
1-94	a
1-95	a
1-96	a

Соед. №	Активность SST5
1-97	a
1-98	a
1-99	d
1-100	a
1-101	a
1-102	b
1-103	a
1-104	a
1-105	b
1-106	b
1-107	b
1-108	a
1-109	c
1-110	a
1-111	c
1-112	a
1-113	a
1-114	a
1-115	a
1-116	a
1-117	c
1-118	a
1-119	c
1-120	a
1-121	a
1-122	a
1-123	a
1-124	a
1-125	a
1-126	a
1-127	a
1-128	a

Соед. №	Активность SST5
1-129	a
1-130	a
1-131	a
1-132	a
1-133	c
1-134	a
1-135	a
1-136	b
1-137	a
1-138	a
1-139	a
1-140	a
1-141	a
1-142	a
1-143	a
1-144	a
1-145	a
1-146	a
1-147	a
1-148	a
1-149	a
1-150	a
1-151	a
1-152	a
1-153	a
1-154	a
1-155	d
1-156	b
1-157	a
1-158	a
1-159	a
1-160	a

Соед. №	Активность SST5
1-161	a
1-162	a
1-163	a
1-164	a
1-165	a
1-166	a
1-167	a
1-168	a
1-169	a
1-170	a
1-171	a
1-172	a
1-173	a
1-174	a
1-175	b
1-176	a
1-177	a
1-178	a
1-179	a
1-180	a
1-181	a
1-182	a
1-183	a
1-184	a
1-185	b
1-186	a
1-187	a
1-188	a
1-189	a
1-190	a
1-191	a
1-192	a

Соед. №	Активность SST5
1-193	c
1-194	a
1-195	a
1-196	a
1-197	a
1-198	a
1-199	a
1-200	a
1-201	a
1-202	a
1-203	a
1-204	d
1-205	a
1-209	a
1-210	a
1-211	a
1-212	a
1-213	a
1-214	a
1-215	a
1-216	a
1-217	a
1-218	c
1-219	a
1-222	a
1-223	b
1-224	b
1-225	a
1-226	a
1-227	c
1-228	a
1-229	a

Соед. №	Активность SST5
1-230	*a*
1-231	a
1-232	a
1-233	a
1-234	a
1-235	d
1-236	d
1-237	d
1-238	a
1-239	a
1-240	a
1-241	b
1-242	a
1-243	a
1-244	a
1-245	a
1-246	a
1-247	a
1-259	a
1-260	a
1-261	a
1-262	a
1-263	a
1-264	a
1-265	a
1-266	a
1-267	a
1-268	a
1-269	a
1-272	a
1-273	a
1-274	d

Соед. №	Активность SST5
1-275	a
1-276	*a*
1-277	a
1-278	a
1-279	a
1-280	a
1-281	a
1-282	a
1-283	a
1-284	a
1-285	a
1-286	a
1-287	a
1-288	a
1-289	a
1-290	a
1-206	a
1-208	a
1-248	a
1-249	a
1-250	a
1-251	a
1-252	a
1-253	a
1-254	a
1-255	a
1-256	a
1-257	a
1-258	a
1-270	a
1-271	a
1-220	a

Соед. №	Активность SST5
1-221	b
2-1	b
2-2	b
2-3	b
2-4	a
2-5	c
2-6	a
2-7	a
2-8	b
2-9	c
2-10	a
2-11	a
2-12	b
2-13	a
2-14	a
2-15	a
2-16	a
2-17	b
2-18	a
2-19	a
2-20	a
2-21	b
2-22	b
2-23	b
2-24	a
2-25	b
2-26	a
2-27	a
2-28	b
2-29	a
2-30	a
2-31	a

Соед. №	**Активность SST5**
2-32	a
2-33	a
2-34	b
2-35	a
2-36	a
2-37	a
2-38	a
2-39	b
2-40	a
2-41	a
2-42	a
2-43	a
2-44	b
2-45	a
3-1	b
3-2	a
3-3	c
3-4	a
3-5	b
3-6	a
3-7	b
3-8	b
4-1	a
4-2	b
4-3	a
4-4	b
4-5	d

[00481] В Табл. B продемонстрирована иллюстративная биологическая селективность иллюстративных соединений в отношении рецептора SST5 по сравнению с рецептором SST2 путем оценки ингибирования активности cAMP посредством рецептора SST5 человека и рецептора SST2 человека, где среднее значение EC_{50} составляет <10 нМ; b означает, что EC_{50} составляет от 10 до 100 нМ; c означает, что EC_{50} составляет от 100 до 1000 нМ; d означает, что EC_{50} > 1000 нМ; + = от 10 до 99; ++ = от 100 до 499; +++ = ≥ 500.

Таблица B: Иллюстративные данные в отношении селективности, демонстрирующие предпочтение в отношении SST5 по сравнению с SST2

Соед. №	**Активность SST5**	**Активность SST2**	**Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2**
1-1	a	b	++
1-2	b	a	-
1-3	a	c	+
1-4	a	c	++
1-5	a	c	+++
1-6	a	b	++
1-10	b	d	++
1-11	a	d	+++
1-12	a	c	+++
1-13	a	c	+++
1-16	a	c	+++
1-17	a	c	++
1-19	a	c	++
1-20	a	c	+++
1-21	a	b	++
1-22	a	c	++
1-24	a	b	+++
1-25	a	c	+++
1-30	a	c	++
1-31	a	c	++
1-34	a	c	++
1-35	a	c	++
1-41	a	b	++

Соед. №	Активность SST5	Активность SST2	Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2
1-44	a	c	++
1-47	a	c	+++
1-48	a	c	+++
1-49	a	c	+++
1-51	a	c	+++
1-54	a	c	++
1-57	a	c	++
1-58	a	c	+++
1-61	a	d	+++
1-64	a	d	+++
1-66	a	d	+++
1-67	a	d	+++
1-68	a	d	+++
1-69	a	c	+++
1-70	a	d	+++
1-71	a	c	+++
1-72	a	c	+++
1-73	a	d	+++
1-74	a	d	+++
1-76	a	d	+++
1-77	a	b	+++
1-78	a	b	+++
1-79	a	c	+++
1-81	a	c	+++
1-85	a	c	+++
1-86	a	c	+++
1-87	a	c	+++
1-90	a	c	+++
1-91	a	c	+++
1-92	a	c	+++
1-93	a	b	+++

Соед. №	Активность SST5	Активность SST2	Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2
1-94	a	c	++
1-96	a	c	++
1-98	a	c	++
1-100	a	d	+++
1-101	a	d	+++
1-103	a	d	+++
1-104	a	d	+++
1-108	a	d	+++
1-110	a	d	+++
1-112	a	c	+++
1-113	a	d	+++
1-114	a	d	+++
1-115	a	d	+++
1-116	a	d	+++
1-118	a	d	+++
1-120	a	b	+++
1-121	a	d	+++
1-122	a	c	+++
1-123	a	c	+++
1-124	a	c	+++
1-125	a	b	+++
1-126	a	d	+++
1-127	a	c	+++
1-128	a	c	+++
1-129	a	c	+++
1-130	a	c	+++
1-132	a	d	+++
1-135	a	c	+++
1-137	a	c	+++
1-153	a	c	+++
1-154	a	d	+++

Соед. №	Активность SST5	Активность SST2	Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2
1-155	d		+++
1-157	a	d	+++
1-158	a	d	+++
1-159	a	d	+++
1-160	a	c	+++
1-161	a	d	++
1-162	a	d	+++
1-163	a	c	++
1-164	a	c	+++
1-165	a	c	+++
1-166	a	d	+++
1-167	a	d	+++
1-168	a	c	+++
1-169	a	c	+++
1-170	a	c	+++
1-171	a	b	+++
1-172	a	c	+++
1-173	a	c	++
1-174	a	c	+++
1-176	a	c	+++
1-177	a	b	+++
1-178	a	b	+++
1-179	a	c	+++
1-180	a	b	+++
1-181	a	c	+++
1-182	a	d	+++
1-183	a	d	+++
1-184	a	c	+++
1-186	a	c	+++
1-187	a	d	+++
1-188	a	c	+++

Соед. №	**Активность SST5**	**Активность SST2**	**Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2**
1-192	a	b	++
1-195	a	b	++
1-196	a	d	+++
1-197	a	c	+++
1-198	a	b	++
1-199	a	c	+++
1-200	a	c	+++
1-201	a	d	+++
1-202	a	d	+++
1-209	a		+++
1-210	a	b	+++
1-212	a	c	+++
1-213	a	c	+++
1-214	a	d	+++
1-215	a	c	+++
1-216	a	d	+++
1-217	a	c	+++
1-226	a	c	++
1-228	a	b	+++
1-229	a	b	+++
1-230	*a*	c	++
1-231	a	c	+++
1-232	a	d	+++
1-233	a	d	+++
1-234	a	c	+++
1-238	a	c	+++
1-239	a	d	+++
1-240	a	c	+++
1-241	b		
1-242	a	d	+++
1-244	a	c	+++

Соед. №	**Активность SST5**	**Активность SST2**	**Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2**
1-245	a	d	+++
1-246	a	c	+++
1-247	a	d	+++
1-259	a	b	+++
1-260	a	c	+++
1-261	a	c	+++
1-262	a	c	+++
1-263	a	d	+++
1-264	a	d	+++
1-265	a	d	+++
1-266	a	d	+++
1-267	a	c	+++
1-268	a	d	+++
1-269	a	c	+++
1-272	a	c	+++
1-273	a	c	+++
1-275	a	c	+++
1-276	*a*	c	++
1-277	a	d	+++
1-278	a	d	+++
1-279	a	c	+++
1-280	a	c	+++
1-282	a	c	+++
1-283	a	c	+++
1-284	a	c	+++
1-285	a	c	+++
1-286	a	c	+++
1-287	a	b	+++
1-288	a	c	+++
1-289	a	c	+++
1-206	a	d	+++

Соед. №	Активность SST5	Активность SST2	Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2
1-208	a	c	+++
1-248	a	d	+++
1-249	a	c	+++
1-250	a	d	+++
1-251	a	d	+++
1-252	a	c	+++
1-253	a	c	+++
1-254	a	d	+++
1-255	a	d	+++
1-256	a	d	+++
1-257	a	d	+++
1-258	a	d	+++
1-270	a	d	+++
1-271	a	d	+++
2-7	a	c	++
2-11	a	b	+
2-15	a	c	++
2-26	a	c	+++
2-29	a	b	+
2-30	a	b	+
2-35	a	c	++
2-36	a	c	+++
2-37	a	c	++
2-38	a	c	+
2-41	a	c	+
2-42	a	c	++
2-43	a	b	+
2-45	a	c	++
3-2	a	d	+++
3-6	a	d	+++
4-1	a	d	+++

Соед. №	Активность SST5	Активность SST2	Кратность селективности в отношении SST5 по сравнению с SST2
4-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-N,5-бис(3,5-диметилфенил)никотинамид	a	a	0,084
4-(4-(аминопиперидин)пирролидин-1-ил)-N,5-бис(3,5-диметилфенил)никотинамид	d	a	0,000096
N-(4-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамид	d	a	0,0055

Пример B-2: протокол анализа стабильности микросом печени:

[00482] Стабильность in vitro соединений, представляющих интерес, определяли для различных видов с использованием объединенных микросом печени самцов и самок человека, объединенных микросом печени самцов крыс Sprague-Dawley, объединенных микросом печени самцов яванского макака и объединенных микросом печени самцов собаки породы бигль при концентрациях микросомального белка 0,5 мг/мл. Инкубацию проводили в калий-фосфатном буфере (50 мМ). Система, генерирующая NADPH, состояла из NADP+ (1 мМ), хлорида магния (3 мМ), EDTA (1 мМ), глюкозо-6-фосфата (5 мМ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (1 Ед./мл) для всех эксперименты. Соединения, представляющие интерес, в DMSO/ацетонитриле добавляли для достижения конечной инкубационной концентрации 1 мкМ (конечное содержание DMSO составляло 0,1% об./об., а конечное содержание ацетонитрила составляло 0,9%). Конечный объем инкубации составлял 400 мкл. Инкубацию проводили при 37 °C в течение 0, 5, 10, 20, 40 и 60 минут на водяной бане со встряхиванием и заканчивали удалением 50 мкл инкубационной смеси и добавлением к 100 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. После осаждения центрифугированием при 3500 об./мин. и 4 °C в течение 30 минут соединения,

представляющие интерес, и внутренний стандарт анализировали в полученном супернатанте с применением способа LC-MS/MS при мониторинге множественных реакций (MRM). Условия MS оптимизировали для каждого аналита. Измеряли скорости деплеции соединений, представляющих интерес, и с помощью этих данных выполняли расчеты периода полувыведения, масштабированного внутреннего клиренса и прогнозируемого масштабированного системного клиренса.

Пример B-3: Генетические модели гиперинсулинизма у грызунов

[00483] Описаны типичные анализы, оценивающие влияние селективного агониста соматостатина подтипа sst5, описанного в данном документе, в генетических моделях гиперинсулинизма у грызунов, в частности, в модели *SUR1*$^{-/-}$ мыши. Мышь *SUR1*$^{-/-}$ воспроизводит основные патофизиологические особенности врожденного гиперинсулинизма при нарушении K_{ATP}, (HI) наиболее распространенной и тяжелой генетической формы гиперинсулинизма. Мыши *SUR1*$^{-/-}$ характеризуются как значимо более высокой гипогликемией натощак, так и значимо более высокой гипергликемией при нагрузке глюкозой по сравнению с контрольными животными дикого типа. Оценка влияния перорального введения агониста соматостатина подтипа sst5, описанного в данном документе, на уровни глюкозы в плазме крови после голодания описана ниже.

Эксперименты *in vivo*:

[00484] Мышам *SUR1*$^{-/-}$ и мышам дикого типа вводили агонист соматостатина подтипа sst5 в дозе 30 мг/кг/день в течение 1 недели. Концентрации глюкозы, инсулина и бета-гидроксибутирата в плазме крови натощак измеряли после 16-часового голодания при исходном уровне и через 1 неделю обработки. В период обработки проводили тесты на глюкозу и толерантность к инсулину.

[00485] Размер выборки: Средние уровни глюкозы в плазме крови натощак у мышей *SUR1*$^{-/-}$ составляли 59,4 ± 5,0 мг/дл. При использовании 5 мышей на группу мощность составляла более 90% для обнаружения разницы в 20% (эквивалентно приведению уровней к нормальному диапазону) в уровнях глюкозы в плазме крови натощак у обработанных мышей *SUR1*$^{-/-}$ по сравнению мышами, получавшими контроль (с использованием альфа 0,05).

[00486] Группы обработки: (1) соединение, описанное в данном документе; (2) селективный агонист соматостатина 2; и (3) плацебо.

[00487] Группы генотипов: (1) мыши *SUR1*$^{-/-}$; и (2) мыши дикого типа

Экспериментальные процедуры:

[00488] Оценка натощак: глюкозу в плазме крови натощак измеряли после 16-

часового голодания. Уровни глюкозы и бета-гидроксибутирата в плазме крови проверяли посредством ручного глюкометра (измерители глюкозы Nova Stat Strip) в крови, полученной из хвостового надреза (понадобится лишь один надрез), и собирали 15 мкл крови для измерения уровня инсулина.

[00489] Внутрибрюшинный тест на толерантность к глюкозе: после голодания в течение ночи мышам вводили i.p. дозу глюкозы (2 г/кг). Концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови измеряли при исходном уровне и каждые 30 минут в течение 2 часов. Получали пятнадцать микролитров крови/временная точка и измеряли уровни инсулина.

[00490] Тест на толерантность к инсулину: после 6-часового голодания мышам вводили i.p. инъекцию инсулина (1 Ед./кг). Концентрацию глюкозы измеряли при исходном уровне и каждые 10 минут в течение 30 минут или до тех пор, пока мыши не достигали гипогликемического состояния, затем каждые 30 минут в течение 2 часов.

Эксперименты *in vitro*:

[00491] Прямые эффекты агониста соматостатина подтипа sst5, описанного в данном документе, или селективного агониста соматостатина 2 на секрецию инсулина тестировали в выделенных панкреатических островках мышей дикого типа и мышей *SUR1*$^{-/-}$. Прямые эффекты соединений также тестировали на островках, выделенных у пациентов с K_{ATP}HI, перенесших панкреатэктомию, и у здоровых добровольцев-людей.

[00492] Инкубация серий: для исследования использовали 5 островков на каждую лунку с 4 повторностями каждого условия в формате 96-луночного планшета. Островки подвергали воздействию 4 концентраций глюкозы (0, 5, 10 и 25 мМ) или смеси аминокислот (0, 2, 4 и 10 мМ) в отсутствие или в присутствии 4 концентраций 2 соединений (агонист подтипа соматостатина sst5, описанного в данном документе, агонист соматостатина 2). После этих экспериментов получали эффекты соединений и эффективные дозы в отношении секреции инсулина.

[00493] Измерения кальция в цитозоле: Динамику кальция в цитозоле ($[Ca^{2+}]_i$) оценивали с использованием Fura-2 в качестве индикатора кальция; островки, выделенные от мышей дикого типа или мышей *SUR1*$^{-/-}$, подвергали воздействию глюкозы и аминокислот. Непосредственно оценивали влияние соединений на динамику $[Ca^{2+}]_i$.

[00494] Перфузия островков: после периодической инкубации и измерения содержания кальция определяли эффективную концентрацию соединений. Эффекты этих соединений с эффективной дозой на динамику секреции инсулина оценивали в перфузионных островках.

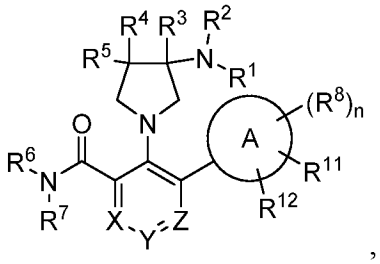
[00495] Островки с K_{ATP}HI человека: соединения также тестировали в отношении островков с K_{ATP}HI. Островки выделяли из операционного материала от пациентов с

K_{ATP}HI, которые перенесли панкреатэктомию. Островки с K_{ATP}HI перфузировали в ответ на стимуляцию аминокислотами и глюкозой в отсутствие или в присутствии соединений. Также исследовали динамику $[Ca^{2+}]_i$.

[00496] Примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, служат исключительно в иллюстративных целях, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами настоящей области, охватываются сущностью и областью настоящей заявки и объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I)

где:

Кольцо A представляет собой карбоцикл или гетероцикл;

X представляет собой N или C–R^a; Y представляет собой N или C–R^b; Z представляет собой N или C–R^c;

R^a, R^b и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –C(=O)$N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл или замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6фторалкилен или C_1-C_6гетероалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -C(=O)$N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_5гетероциклоалкил;

R^3 представляет собой водород, -CN, –CO_2R^9, –C(=O)$N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, –OR^9, –$N(R^9)_2$,

–CN, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9 гетероарил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^8, R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл, замещенный или незамещенный моноциклический гетероцикл, –CN, $–OR^9$, $–C(=O)R^{10}$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$, $–NR^9C(=O)R^{10}$, $–NR^9C(=O)OR^{10}$, $–NR^9C(=O)N(R^9)_2$, $–C(R^9)=N-OR^9$, $–SR^9$, $–S(=O)R^9$, $–SO_2R^9$ или $–SO_2N(R^9)_2$;

или R^{11} взят вместе со смежным R^8 и атомами, соединяющими R^{11} и смежный R^8, с образованием конденсированного замещенного или незамещенного карбоцикла или конденсированного замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил,

замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_7циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил и замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; и

n представляет собой 0-3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил; и

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил.

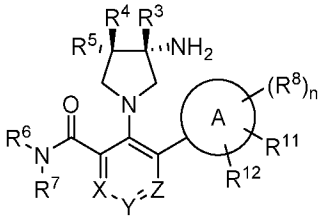
3. Соединение по пп. 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^1 и R^2 каждый представляет собой водород;

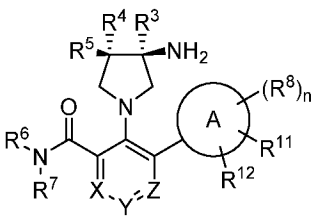
R^3 представляет собой водород или $-CH_3$; и

R^4 и R^5 каждый представляет собой водород.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (Ia) или (Ib) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (Ia)



Формула (Ib).

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или

X представляет собой CH; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или

X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или

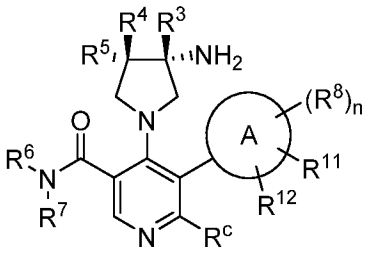
X представляет собой N; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой C–R^c; или

X представляет собой C–R^a; Y представляет собой C–R^b; и Z представляет собой N; или

X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой C–R^c; или

X представляет собой C–R^a; Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IIa) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

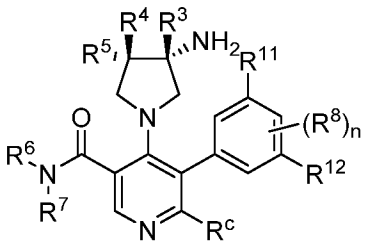


Формула (IIa).

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

Кольцо A представляет собой фенил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил.

8. Соединение по пп. 6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IIIa) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (IIIa).

9. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

Кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил; и

n представляет собой 0, 1 или 2.

10. Соединение по п. 9, где:

Кольцо A представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил или триазинил.

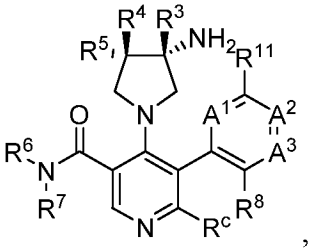
11. Соединение по п. 7, где:

Кольцо A представляет собой фенил; или

Кольцо A представляет собой пиридинил; или

Кольцо A представляет собой пиразолил, тиазолил, изоксазолил, пиридинил или пиримидинил.

12. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IVa) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (IVa)

где:

A^1 и A^2 каждый независимо представляет собой C–R^8 или N; и

A^3 представляет собой C–R^{12} или N.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

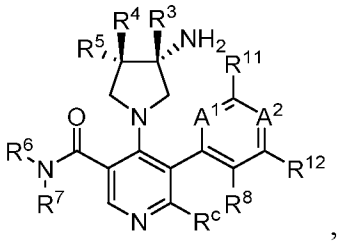
A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}; или

A^1 представляет собой N; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой C–R^{12}; или

A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой N и A^3 представляет собой C–R^{12}; или

A^1 представляет собой C–R^8; A^2 представляет собой C–R^8 и A^3 представляет собой N.

14. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IVa-1) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



,

Формула (IVa-1)

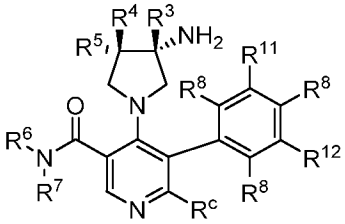
где:

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой C–R^8; или

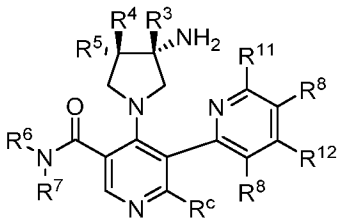
A^1 представляет собой N; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой N.

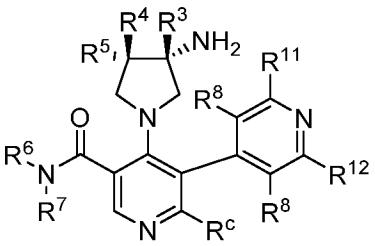
15. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IVa-2), формулы (IVa-3), формулы (IVa-4) или формулы (IVa-5) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



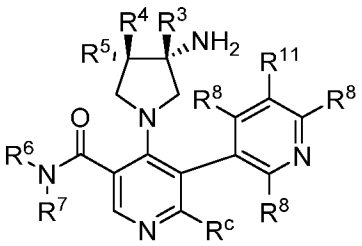
Формула (IVa-2)



Формула (IVa-3)

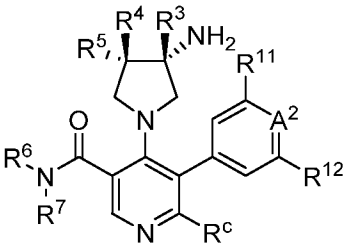


Формула (IVa-4)



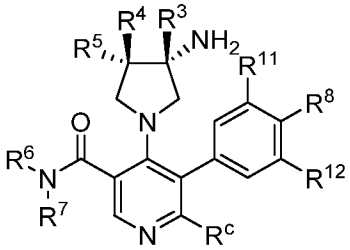
Формула (IVa-5).

16. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (Va) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

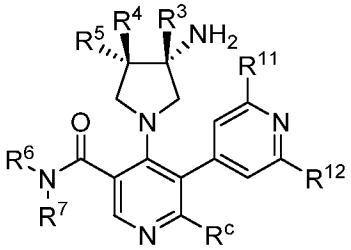


Формула (Va).

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (Va-1) или формулы (Va-2) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (Va-1)



Формула (Va-2).

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –C(=O)N(R^9)$_2$, –N(R^9)$_2$ или –NR^9C(=O)R^{10}.

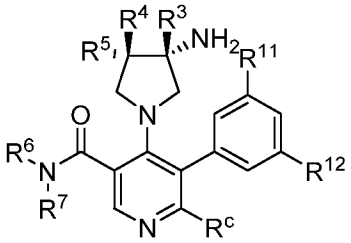
19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген.

21. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (Va-3) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (Va-3).

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, $–N(R^9)_2$ или $–NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический карбоцикл.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

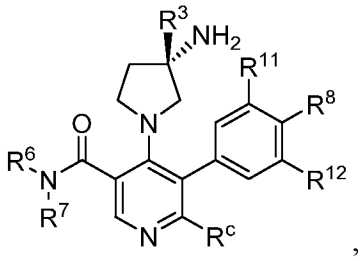
R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$ или замещенный или незамещенный моноциклический циклоалкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой галоген.

25. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIa) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



,

Формула (VIa)

где:

R^3 представляет собой водород или $-CH_3$;

R^8 представляет собой водород или галоген;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, $–OR^9$;

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, $–CO_2R^9$, $–C(=O)N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, $-CO_2R^9$, $-C(=O)N(R^9)_2$, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; и

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или $-CO_2R^9$.

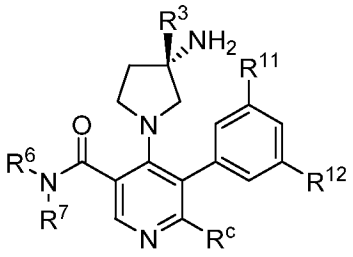
27. Соединение по пп. 25 или 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^8 представляет собой водород, -F или -Cl;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$; и

R^c представляет собой водород, -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, -O-(циклопропил), -O-CH_2-(циклопропил), -O-CH_2-(фенил), $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

28. Соединение по любому из пп. 25-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIa-1) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



,

Формула (VIa-1)

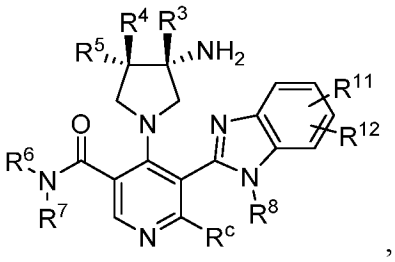
где:

R^3 представляет собой водород или $-CH_3$;

R^c представляет собой водород, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; и

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN или $–OR^9$.

29. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIIa) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



,

Формула (VIIa)

где:

R^8 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, $–N(R^9)_2$, $–OR^f$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^f представляет собой $-L^1-R^g$;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или $-CO_2R^9$.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^7 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил; и

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил или $-L^2-R^{6a}$;

L^2 отсутствует, представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероциклоалкила.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где:

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^7 представляет собой водород или $-CH_3$.

33. Соединение по любому из пп. 30-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^6 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_8гетероалкил.

34. Соединение по любому из пп. 30-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^6 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)(CHCH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)(CH_3)$, $-CH(CF_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CF_2CH_3$ или $-CH(CH_3)(CH_2CF_3)$.

36. Соединение по любому из пп. 30-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^6 представляет собой $-L^2-R^{6a}$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный полициклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный адамантил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный инданил, замещенный или незамещенный тетрагидронафтил или замещенный или незамещенный нафтил.

38. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный с мостиковыми связями C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный спироциклический C_5-C_{10}гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил или замещенный или незамещенный бициклический C_6-C_9гетероарил.

39. Соединение по любому из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или $-CHR^{6b}-$; и

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил.

40. Соединение по любому из пп. 36-39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_4алкилен или $-CHR^{6b}-$;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил или замещенный или незамещенный 3- или 4-членный C_2-C_3гетероциклоалкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_4циклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 36-40 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

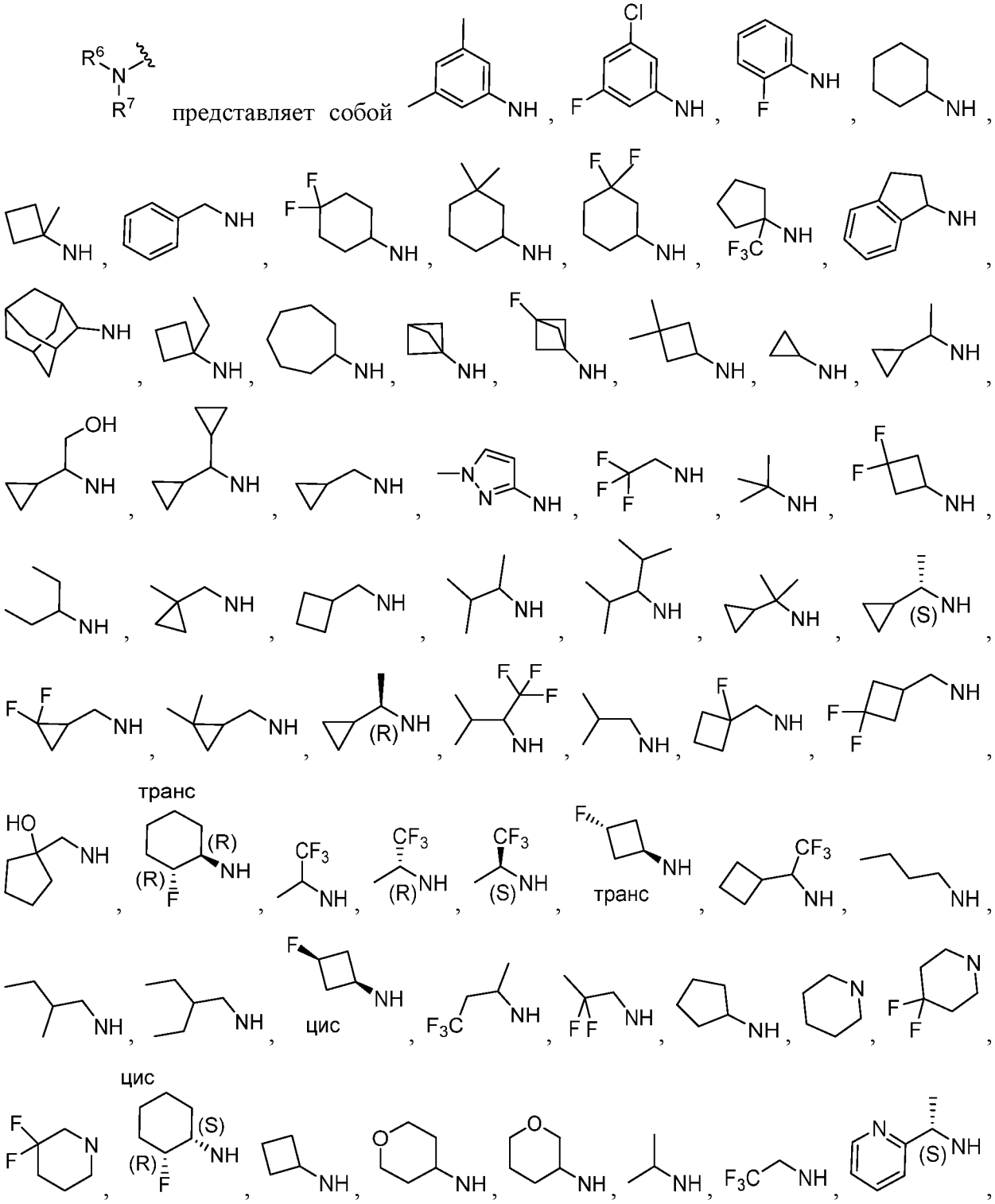
L^2 отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CHR^{6b}-$;

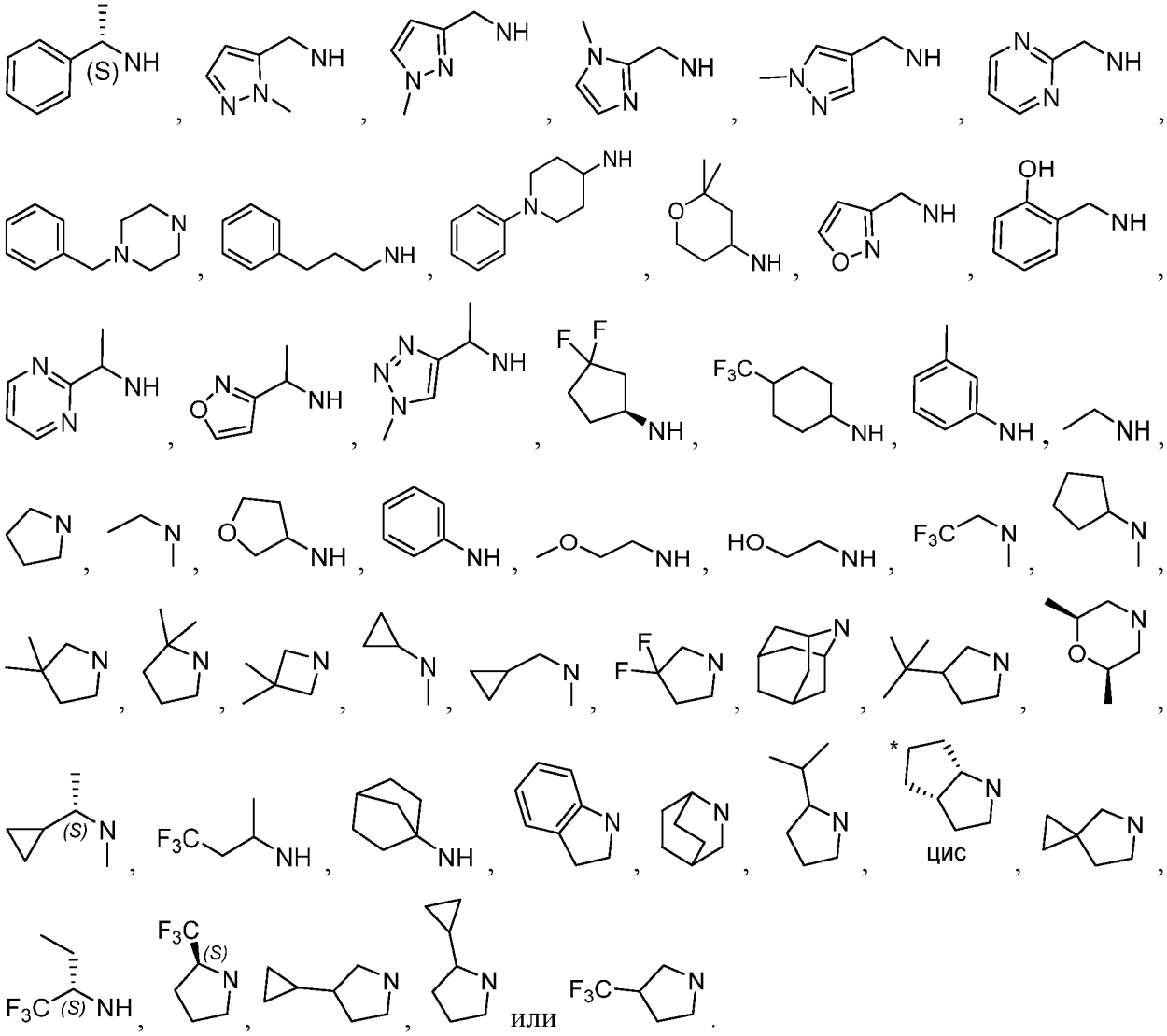
R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный

или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный азетидин или замещенный или незамещенный оксетанил;

R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, циклопропил или циклобутил.

42. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:





43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил.

44. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси или замещенный или незамещенный C_1-C_6гетероалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или C_1-C_6фторалкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -C(=O)$N(R^9)_2$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_8алкил, C_1-C_8фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

45. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой N или C–R^c;

R^c представляет собой водород, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -CO_2CH_3, -C(=O)NH_2, -$CONHCH_3$ или -C(=O)$N(CH_3)_2$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород, -CH_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2 или -CH_2CF_3;

R^4 представляет собой водород или F;

R^5 представляет собой водород или F;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

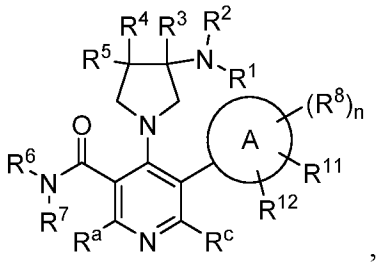
R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R^6 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

46. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (VIII) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



,

Формула (VIII)

где:

Кольцо A представляет собой фенил или пиридинил;

R^a и R^c каждый независимо представляет собой водород, галоген, –CN, –$N(R^9)_2$, –OR^f, –CO_2R^9, –C(=O)$N(R^9)_2$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, C_1-C_6фторалкокси, замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_6циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^f представляет собой -L^1-R^g;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен;

R^g представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_3-C_6циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, -CO_2R^9 или -C(=O)$N(R^9)_2$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или C_1-C_4гетероалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4фторалкил;

R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил или -L^2-R^{6a};

L^2 отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен или -CHR^{6b}-;

R^{6a} представляет собой замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_5-C_{10}циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}арил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_3гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический или бициклический C_4-C_{10}гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_1-C_9гетероарил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, C_1-C_4фторалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_4циклоалкил;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил или C_1-C_6фторалкил;

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9, –CO_2R^9, –$C(=O)N(R^9)_2$, –$N(R^9)_2$ или –$NR^9C(=O)R^{10}$ или замещенный или незамещенный моноциклический C_3-C_8циклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2-C_5гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_1-C_5гетероарил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил;

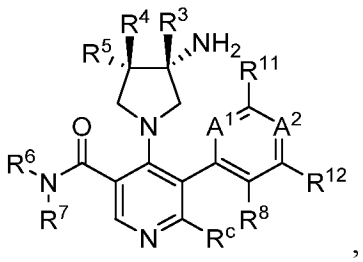
или два R^9 на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием замещенного или незамещенного N-содержащего гетероцикла; и

каждый R^{10} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил или замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил.

n представляет собой 0-3.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется структурой формулы (IXa-1) или ее

фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (IXa-1)

где:

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой N; и A^2 представляет собой C–R^8; или

A^1 представляет собой C–R^8; и A^2 представляет собой N.

48. Соединение по пп. 46 или 47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^3 представляет собой водород или -CH_3;

R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой водород или галоген; и

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6фторалкил, –CN, –OR^9.

49. Соединение, выбранное из:

1-1: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-3: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(3-хлор-5-фторфенил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-4: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-4-фторфенил)-N-(2-фторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-7: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-циклогексилпиридин-3-карбоксамида;

1-8: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-9: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-бензил-5-(3-цианофенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-10: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-цианофенил)-N-(4,4-

дифторциклогексил)пиридин-3-карбоксамида;

1-11: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-диметилциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-12: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-13: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-14: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклогексил)-5-(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-15: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-[1-(трифторметил)циклопентил]пиридин-3-карбоксамида;

1-16: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-17: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-18: N-(адамантан-2-ил)-4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-19: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-этилциклобутил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-20: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,4,5-трифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-21: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-22: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3,3-диметилциклобутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-23: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-24: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропилэтил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-25: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-26: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-5-(3-фтор-5-метилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-27: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-фтор-5-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-28: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамида;

1-29: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-трет-бутил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-30: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-31: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-32: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метилциклопропил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-33: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклобутилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-34: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-35: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-37: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-38: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-39: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,4-диметилпентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-40: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-41: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-42: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-43: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2,2-диметилциклопропил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-44: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-45: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-46: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-

метилпропил)пиридин-3-карбоксамида;

1-47: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-фторциклобутил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-48: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-49: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-50: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-51: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-52: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[транс-2-фторциклогексил]пиридин-3-карбоксамида;

1-53: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-54: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-55: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(транс-3-фторциклобутил]пиридин-3-карбоксамида;

1-56: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклобутил-2,2,2-трифторэтил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-57: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-метилбутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-58: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-этилбутил)пиридин-3-карбоксамида;

1-59: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[цис-3-фторциклобутил]пиридин-3-карбоксамида;

1-60: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-61: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(дициклопропилметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-62: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2-дифторпропил)пиридин-3-карбоксамида;

1-64: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-65: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3-фторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-66: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-67: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-68: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-69: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-70: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-(дициклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-71: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-72: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-73: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогептил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-74: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-76: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пентан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-77: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-78: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклопентил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-79: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-80: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрила;

1-81: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-82: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклопентил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-83: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[цис-2-

фторциклогексил]пиридин-3-карбоксамида;

1-84: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-хлорфенил)-6-цианопиридин-3-карбоксамида;

1-85: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2-метилпропил)пиридин-3-карбоксамида;

1-86: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(циклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-87: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклобутил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-88: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(оксан-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-89: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(оксан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-90: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-цианопиридин-3-карбоксамида;

1-91: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(пропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-92: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамида;

1-93: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-94: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3-циано-5-метоксифенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-95: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-96: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамида;

1-97: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиридин-3-карбоксамида;

1-98: 4-[(3S)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-101: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-103: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-104: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-105: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-106: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-107: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-108: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-109: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбонитрила;

1-110: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксамида;

1-111: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1-фенилпиперидин-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-112: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-113: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(2,2-диметилоксан-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-114: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-115: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-116: 4-[(3R)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-118: 4-[(3S)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-120: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамида;

1-122: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-123: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-124: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3-

фторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-125: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-126: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(пиримидин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-127: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамида;

1-130: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-132: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(1,2-оксазол-3-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-133: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-135: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-137: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-138: 4-[(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамида;

1-140: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-141: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-143: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]пиридин-3-карбоксамида;

1-144: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-145: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-3,3-дифторциклопентил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-146: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-147: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-149: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамида;

1-150: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-151: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-152: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-153: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-154: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метокси-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-3-карбоксамида;

1-163: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-164: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-165: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-168: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-171: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-172: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-173: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-174: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-175: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-176: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-этоксипиридин-3-карбоксамида;

1-177: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(2,2-дифторэтокси)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-178: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(циклопропилметокси)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-179: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-

(3,5-дифторфенил)-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-карбоксамида;

1-180: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-181: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-184: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-188: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-189: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-190: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбоксамида;

1-191: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропокси-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-192: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-193: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метокси-N-[4-(трифторметил)циклогексил]пиридин-3-карбоксамида;

1-194: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-195: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-196: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-197: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-198: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-199: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-200: этил-2-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)ацетата;

1-201: этил-3-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-

дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропаноата;

1-202: этил-4-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутаноата;

1-203: 2-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)уксусной кислоты;

1-204: 3-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропановой кислоты;

1-205: 4-({4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[(4,4-дифторциклогексил)карбамоил]-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутановой кислоты;

1-209: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-210: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-211: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-212: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-213: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-214: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-215: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-216: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-217: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида;

1-218: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-(циклопропилметил)-5-(3,5-дифторфенил)-N-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-219: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-222: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-

[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-223: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(1-гидроксициклопентил)метил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-224: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-225: 4-(3-аминопирролидин-1-ил)-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-226: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-227: 4-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-228: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-229: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-230: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-231: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-232: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)фенил]-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-233: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-234: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}пиридин-3-карбоксамида;

1-235: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-2-метокси-5-(пиперидин-1-карбонил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

1-236: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-2-метоксипиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

1-237: (3S)-1-[3-(3,5-дифторфенил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-2-метоксипиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

1-238: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-239: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-240: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-241: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-[3-(дифторметокси)-5-фторфенил]-6-метокси-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-242: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-243: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-244: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]пиридин-3-карбоксамида;

1-245: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этил]пиридин-3-карбоксамида;

1-246: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-карбоксамида;

1-247: 2-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)уксусной кислоты;

1-259: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-260: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-хлор-3-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-261: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-262: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-263: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-хлор-3-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-264: 3-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)пропановой кислоты;

1-265: 4-({4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-3-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил}окси)бутановой кислоты;

1-266: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)-6-[(оксетан-3-ил)метокси]пиридин-3-карбоксамида;

1-267: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-(бензилокси)-N-[(1S)-1-

циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-268: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-269: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-272: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-273: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-дифторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-275: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-276: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-277: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-278: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-279: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-280: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-циано-5-метоксифенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-281: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-282: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-283: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-284: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-285: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-286: 4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-N-{3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-метоксипиридин-3-карбоксамида;

1-287: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-288: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,4-дифторфенил)-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-289: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-4-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-290: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циклопропил-5-(3,5-дифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-5: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2'-циано-N-(3-метилфенил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-6: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(3,5-диметилфенил)-2'-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-121: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-128: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-129: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-131: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2',6'-диметил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-134: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1,2-оксазол-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-142: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-148: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-155: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метил-5-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-156: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-метилпиридин-3-карбоксамида;

1-157: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-158: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5'-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-159: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-160: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5'-

фтор-2-метил-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-166: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-167: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5'-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метокси-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-169: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-(трифторметил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-170: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-185: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-187: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-206: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-этокси-2-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-208: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2'-метокси-2-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-248: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклопентил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-249: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-(пентан-3-ил)-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-250: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-(2-метилпропил)-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-251: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-бутил-2-циано-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-252: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклогексил-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-253: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-(пентан-3-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-254: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-N-циклопентил-2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-255: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамид;

1-256: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2'-метокси-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-257: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-258: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

1-270: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-циано-2'-метокси-N-(2-метилпропил)-[3,4'-бипиридин]-5-карбоксамида;

2-1: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-этил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-2: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-(пирролидин-1-карбонил)пиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

2-3: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-этил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-4: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-5: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(оксолан-3-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-6: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-фенилпиридин-3-карбоксамида;

2-7: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамида;

2-8: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-метоксиэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-9: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-10: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-3-карбоксамида;

2-11: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-12: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-13: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-14: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-15: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-

(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-16: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-17: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-18: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-19: (3S)-1-[3-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-20: (3S)-1-[3-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-21: (3S)-1-[3-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-22: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопропил-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-23: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклопропилметил)-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-24: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-25: (3S)-1-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-26: (3S)-1-(3-{2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амина;

2-27: (3S)-1-[3-(3-трет-бутилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-28: (3S)-1-{3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил}-3-метилпирролидин-3-амина;

2-29: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-30: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(7-фтор-4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-31: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(циклобутилметил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-32: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-33: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-34: (3S)-1-[3-(2,3-дигидро-1H-индол-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-35: (3S)-1-(3-{2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амина;

2-36: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[2-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

2-37: (3S)-1-{3-[(3aR)-октагидроциклопента[b]пиррол-1-карбонил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил}-3-метилпирролидин-3-амина;

2-38: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамида;

2-39: (3S)-1-(3-{5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбонил}-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амина;

2-40: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

2-41: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

2-42: (3S)-1-[3-(3-циклопропилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-43: (3S)-1-[3-(2-циклопропилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпирролидин-3-амина;

2-44: (3S)-3-метил-1-[3-(4-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-5-[3-(трифторметил)пирролидин-1-карбонил]пиридин-4-ил]пирролидин-3-амина;

2-45: (3S)-1-(3-{2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-карбонил}-5-(7-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпирролидин-3-амина;

1-161: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-индазол-6-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-162: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(1-метил-1H-индазол-4-ил)пиридин-3-карбоксамида;

1-182: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-183: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-метокси-5-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-186: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-6-

метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

1-2: 4-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-N,5-бис(3,5-диметилфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-36: 4-[3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-63: 4-[3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-75: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-цианопиридин-3-карбоксамида;

1-99: 4-[(3R)-3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-100: 4-[3-(1-аминоэтил)азетидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-102: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-6-циано-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-117: 4-[(3S)-3-амино-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-119: 4-[(3R)-3-амино-3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-136: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-139: 4-[(3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил]-5-(3-хлор-5-фторфенил)-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиридин-3-карбоксамида;

1-220: 4-[(3S)-3-амино-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-221: 4-[(3R)-3-амино-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]-6-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксамида;

1-274: 4-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-бром-6-метокси-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридин-3-карбоксамида;

3-1: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-2: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогексил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-3: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-(3,5-дифторфенил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиридин-4-карбоксамида;

3-4: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-(дициклопропилметил)-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-5: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-{бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-6: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклогептил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-7: N-(адамантан-1-ил)-3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

3-8: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-циклопентил-2-(3,5-дифторфенил)пиридин-4-карбоксамида;

4-1: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-хлор-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамида;

4-2: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-карбоксамида;

4-3: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-5-циано-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2-карбоксамида;

4-4: метил-5-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-6-{[(1S)-1-циклопропилэтил]карбамоил}-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоксилата; и

4-5: 3-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-ил]-N2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-(3,5-дифторфенил)пиридин-2,5-дикарбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

50. Фармацевтическая композиция, включающая в себя соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

51. Фармацевтическая композиция по п. 50, где фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему внутривенным введением, подкожным введением, пероральным введением, ингаляцией, назальным введением, накожным введением или глазным введением.

52. Фармацевтическая композиция по п. 50, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

53. Способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которых была бы полезна модуляция активности рецептора соматостатина подтипа 5 (SSTR5), при этом способ включает введение соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом.

54. Способ по п. 53, в котором заболевание или состояние представляет собой гиперинсулинемическую гипогликемию.

55. Способ по п. 53, в котором заболевание или состояние представляет собой гипогликемию вследствие эндогенного инсулина, обусловленный действием лекарственного средства гиперинсулинизм или гипогликемию вследствие экзогенного инсулина.